

REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

**LA APNEA DEL SUEÑO,
UNA NUEVA ENFERMEDAD QUE HA EXISTIDO SIEMPRE.**

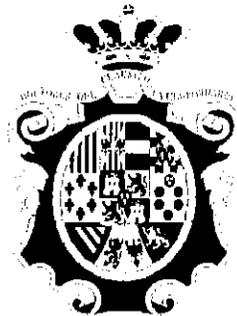
Discurso pronunciado por el

Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Álvarez-Sala Walther

En el acto de su toma de posesión
como académico de número
de la Sección de Medicina
el día 31 de octubre de 2018

Y contestación del Sr. Académico de Número

Excmo. Sr. Dr. D. Juan José Aragón Reyes



Madrid

MMXVIII

Índice

Discurso de ingreso del Excmo. Sr. D. José Luis Álvarez-Sala Walther

Agradecimientos y justificación.....	5
La apnea del sueño.....	8
- Introducción.....	8
- Concepto.....	8
- Factores etiológicos o predisponentes.....	14
- Epidemiología.....	17
- Patogenia y fisiopatología.....	20
... Las fases del sueño	
... Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos	
- Manifestaciones clínicas.....	24
- Diagnóstico.....	28
... Métodos diagnósticos	
... Algoritmo diagnóstico	
- Diagnóstico diferencial.....	39
- Complicaciones.....	39
- Evolución y pronóstico.....	42
- Tratamiento.....	43
... Medidas generales higiénico-dietéticas	
... Presión positiva continua en la vía aérea	
... Otros tratamientos posibles	
- Conclusión.....	59
- Bibliografía.....	61

Discurso de contestación del Excmo. Sr. D. Juan José Aragón Reyes

- Presentación.....	70
- Reseña de su trayectoria curricular.....	72
- Reflexiones a propósito de su discurso de ingreso.....	75

Agradecimientos y justificación

Excmo. Sr. Presidente

Excmos. Sras. y Srs. Académicos

Sras. y Srs.

Mis primeras palabras tienen que ser, qué duda cabe, de sincero agradecimiento a todos los miembros de esta Real Academia. Y ello no por mera cortesía o gesto obligado, sino por ser reflejo de un sentimiento verdadero y auténtico. Su generosidad y deferencia hacia mí al decidir, en su momento, que una vez cumplidos los requisitos establecidos podría incorporarme a ella y formar parte de su ilustrísimo y distinguido Claustro, es algo que no olvidaré y por lo que siempre estaré en deuda.

Gratitud sincera también, muy especial y sentida, o a los Excmos. Srs. Académicos D^a. María Rosario Lunar Hernández, D. Juan José Aragón Reyes y D. Emilio de Diego García, que tuvieron a bien proponerme para optar a la plaza designada por la medalla 14, perteneciente a la Sección de Medicina. Muchísimas gracias a los tres.

Pero aún más. Agradecimiento porque voy a tener el gran honor de que la contestación a mi discurso de ingreso vaya a ser realizada por el Prof. Dr. D. Juan José Aragón Reyes, Catedrático de Bioquímica de la Universidad Autónoma de Madrid, brillantísimo investigador, extraordinario docente, universitario de los pies a la cabeza y, seguro que ustedes me permitirán decirlo, querido amigo y gran compañero de siempre desde que ambos, allá por 1967, empezamos la carrera de medicina en la Universidad Complutense de Madrid. Querido Juan José, una vez más, muchísimas gracias.

Mi agradecimiento se dirige también en este momento a las muchas personas que, a lo largo de mi vida profesional, me ayudaron y apoyaron generosamente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y en su Servicio de Neumología, así como en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y en su Departamento de Medicina. En este sentido, de manera especialísima, a los que durante estos últimos ocho años, en el Decanato de la Facultad, me acompañaron generosamente en el quehacer y las tareas de cada día. Años que han sido inolvidables para mí, sin duda de mucho trabajo y dedicación, pero también, gracias a esas personas, llenos de hondas y rectas satisfacciones.

A todos y a cada uno de los referidos en abstracto me gustaría mencionarlos ahora en particular, algo que obviamente es imposible y que lamento profundamente. No obstante, no debo ni quiero dejar de recordar al profesor Domingo Espinós Pérez, Catedrático de Patología General de la Universidad de Santiago y luego, durante más de 30 años, de Patología Médica en la Universidad Complutense, académico de número de las Reales de Medicina y de Farmacia, y que ha sido mi maestro en la medicina, en la universidad y, me atrevo a decir, junto con mi padre, en la vida.

Por último, agradecimiento y recuerdo a toda mi familia, grande en tamaño y en afectos, a mis padres, a mis seis hermanos y, muy en especial, a mi mujer Arancha, a mis cuatro hijos -José, Andrés, Gonzalo y Manuel- y, desde hace poco más de un mes, a mi primera nieta Bárbara.

Me presento, como ya he señalado, para ocupar la plaza asignada a la medalla número 14 de la Sección de Medicina de esta Real Academia de Doctores de España. Plaza y medalla que pertenecieron anteriormente, desde el 14 de diciembre de 2014 hasta su fallecimiento, algo que también tengo como un gran honor para mí, al profesor D. Juan José López-Ibor Aliño, médico y científico de innumerables méritos y que fue, entre otras muchas cosas, Catedrático de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y, asimismo, académico de número de la Real de Medicina. Su discurso de ingreso llevó por título “El lenguaje de la medicina y su mutua integración con otros lenguajes”. Pondré todo mi empeño, no lo duden ustedes, en no desmerecerle ni a él, ni a ustedes Srs. Académicos ni, claro está, a esta Real Academia de Doctores de España.

Mi discurso de ingreso lleva por título “La apnea del sueño: una nueva enfermedad que ha existido siempre”. Lo he elegido no sólo por ser este trastorno un importante ámbito de competencia de la neumología actual ni por su gran prevalencia en la población española y mundial. Ni siquiera tampoco por haber sido enfermedad de estudio preferente en el Servicio de Neumología del Hospital Clínico San Carlos, Servicio que fue quizás uno de los primeros en España en interesarse por este trastorno desde que se identificó, como tal enfermedad, en la década de los ochenta del siglo pasado. Lo he escogido, más bien y sobre todo, por lo muy sorprendente de su tardío reconocimiento, hace poco más de treinta años.

Un llamativo retraso a pesar de que se trata de un frecuente, a veces grave y clínicamente muy expresivo problema de salud que, con seguridad, ha existido desde los albores de la Humanidad o, al menos, sin duda, desde que existen personas obesas o con sobrepeso en el mundo.

Pero aún hay otra razón más. El reciente descubrimiento de la apnea del sueño ha abierto, por simple analogía, todo un nuevo campo de estudio, casi totalmente ignorado hasta ahora, pero que ha trascendido a otras muchas enfermedades, no sólo ni siempre respiratorias que, aunque bien conocidas desde hace mucho tiempo, sólo se habían valorado e investigado con el paciente despierto, es decir, en vigilia, pero que no habían sido objeto de análisis alguno con el enfermo dormido, es decir, durante el sueño. Y los hallazgos han sido sorprendentes en muchos casos.

Tan es así que, quizás como consecuencia, ha aparecido todo un nuevo y pujante ámbito de estudio, que se ha englobado bajo la denominación de "Medicina del sueño". La apnea del sueño, el tema de este discurso de ingreso, es el ejemplo más representativo y quizás más importante de esta nueva área de trabajo, no me atrevo a decir especialidad, de la medicina.

Mi objetivo en este discurso no es, obviamente, el de presentarles a ustedes una concienzuda y pormenorizada revisión del problema. Creo que eso no tendría mucho sentido y que estaría fuera de lugar. En la literatura científica de los últimos años pueden encontrarse algunas excelentes revisiones y numerosas publicaciones sobre el tema, algo que modestamente he tratado de resumir en la monografía que podrán recoger, si es su deseo, al terminar esta sesión. Por el contrario, mi intención ha sido sólo la de exponer sucintamente cuáles son los principales rasgos de esta enfermedad y cuáles las más importantes características clínicas que permiten su reconocimiento. Y ambas cosas pensando en que una identificación adecuada y precoz de este trastorno permite la instauración de un tratamiento efectivo, con las importantes consecuencias personales, familiares, laborales y sociales que ello tiene.

La apnea del sueño

1. Introducción

El conocimiento de la apnea del sueño o, con otra denominación más técnica y específica, del síndrome de las apneas e hipopneas obstructivas del sueño y, en sentido más amplio, de los trastornos respiratorios del sueño ha aumentado de forma exponencial, partiendo prácticamente de cero, en las últimas tres décadas. De hecho, los libros y tratados de medicina interna o de alguna especialidad médica reservan actualmente un espacio importante o tienen un capítulo concreto definitivamente dedicado a esta enfermedad. Los artículos científicos que se han publicado sobre ella en los últimos años se cuentan por miles. Así, por ejemplo, una búsqueda realizada en “Medline” (PubMed) en este mismo mes de octubre utilizando el término “*sleep apnea*” arrojó 41.945 entradas, de las que 13.665 correspondieron a los últimos tres años y 2.488 al 2018. De manera paralela puede señalarse que en estos cuatro o cinco años también se ha difundido mucho el conocimiento de la apnea del sueño entre la población general, que gracias a ello quiere ser atendida con la suficiente rapidez y precisa de un diagnóstico preciso y de un tratamiento adecuado a la mayor brevedad posible.

2. Concepto

El documento de consenso sobre la apnea del sueño del 2005, actualizado en el 2011, en el que participaron 20 sociedades científicas y numerosos interlocutores sociales, que se constituyeron con la denominación de “Grupo español de sueño”, definió la apnea del sueño como «un cuadro de somnolencia diurna excesiva y de trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos e inflamatorios secundarios a la aparición de episodios de obstrucción de la vía aérea superior repetidos numerosas veces durante el sueño». Esta definición sigue siendo perfectamente válida ocho años después.

Los diferentes tipos de acontecimientos (“eventos” en terminología anglosajona) respiratorios posibles que pueden aparecer durante el sueño se clasifican actualmente de la siguiente manera: a) apnea o ausencia de flujo nasobucal de duración superior a los 10 segundos; b) apnea obstructiva o ausencia de flujo nasobucal de duración superior a los 10 segundos, existiendo movimientos toracoabdominales; c) apnea central o ausencia de flujo nasobucal, de duración superior a los 10 segundos, no existiendo movimientos toracoabdominales; d) hipopnea o reducción discernible del flujo nasobucal, al menos de 10 segundos de

duración y mayor de un 30%, que se sigue de un despertar transitorio (microdespertar) o de una desaturación de oxígeno de la hemoglobina de, al menos, un 3%); y e) esfuerzos respiratorios asociados con microdespertares (ERAM) o períodos cortos, de duración superior a los 10 segundos, de obstrucción de la vía aérea superior en los que el flujo nasobucal no desciende de modo notorio, pero que determinan la aparición de un microdespertar o “arousal”. En estos ERAM la amplitud del flujo se mantiene como consecuencia de la aparición de un esfuerzo respiratorio progresivo, que acaba con un despertar transitorio. En realidad, este esfuerzo debe medirse con un balón esofágico, que sirve para poner de manifiesto la presión pleural. Sin embargo, en el momento actual se admite que un período corto de limitación del flujo aéreo (aplanamiento progresivo de la onda de flujo) también sirve para valorar el esfuerzo respiratorio.

La suma del número de apneas e hipopneas dividida por el de horas de sueño se conoce como índice de apnea e hipopnea (IAH). Cuando al número total de apneas y de hipopneas se le suma el número de ERAM y esta suma se divide por el de horas de sueño surge el denominado índice de alteraciones respiratorias (IAR), que en la terminología anglosajona se corresponde con el acrónimo RDI (*Respiratory disturbance index*). Desde un punto de vista práctico se considera al IAH y al IAR como variables superponibles. Cuando en lugar de emplear una polisomnografía convencional, en la que puede medirse el tiempo real de sueño (véase más adelante), se utiliza una poligrafía respiratoria, el IAH o el IAR se refieren, en su divisor, a las horas de registro, en vez de a las horas de sueño. Es posible que, en tal caso, estos últimos índices se infravaloren en cuantía que depende del tiempo de sueño efectivo del individuo en la noche de estudio. En el momento actual se considera que un IAH superior a 5 es anormal, aunque algunos autores, para mayor seguridad, estiman que es mejor fijar este valor en 10. Un IAH superior a 30 se estima como la expresión de un trastorno grave. Cuando un IAH anormal se acompaña de manifestaciones clínicas secundarias relacionables con la enfermedad y que no se explican por otras causas, esta asociación confirma el diagnóstico de una apnea del sueño.

Los criterios diagnósticos mencionados deben matizarse de manera rigurosa por muchas razones. En lo que se refiere al IAH, la decisión de considerarlo anormal cuando es superior a 5 es, como ya se ha señalado, algo controvertida.

En realidad, esta decisión se basa en un trabajo clásico de 1978, en el que se efectuaron registros polisomnográficos a 40 voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 18 y los 60 años. En este estudio se objetivó que, en 8 horas de sueño, las mujeres tenían una media de 2,1 apneas por hora de sueño y los varones de 6,7. De acuerdo con estos resultados se concluyó, de forma quizás algo arbitraria, que el límite de la normalidad debía situarse en 5 apneas por hora de sueño. Al respecto, conviene recordar, no obstante, que en esos trabajos sólo se valoraron las apneas y no las hipopneas, lo que hoy en día es una limitación evidente. Aunque unánimemente admitido en la actualidad, también ha sido motivo de debate el establecer el límite de 10 segundos en la duración de una apnea para catalogarla como significativa o patológica. Nuestro grupo ha publicado varios trabajos a este respecto.

Recientemente algunos investigadores han insistido en que los individuos sanos, sobre todo las personas mayores, pueden tener más de 5 apneas por hora de sueño, sin que ello pueda estimarse como anormal. De ahí que se haya discutido, una y otra vez, cuál debe ser el IAH que ha de considerarse como patológico. Además, es más que probable, incluso, que el límite para catalogar un IAH como anormal difiera según se trate de niños o de adultos y, entre estos últimos, de hombres o de mujeres, o de personas en la edad media de la vida o de individuos mayores. Por ello, el límite que separa un IAH normal de uno anormal aún no se ha definido con total claridad. No obstante, a pesar de estas dificultades, varios estudios epidemiológicos han señalado con bastante contundencia que un IAH mayor de 5 se asocia con un claro deterioro de la salud a medio y largo plazo. Aún más, si supera el valor de 30 los riesgos son claros y las consecuencias para el individuo pueden ser graves. Por debajo de 5 el establecimiento de un umbral de anormalidad es mucho más difícil, más bien imposible de fijar en el momento actual.

Por último, la zona que transcurre entre 5 y 10 es, por lo ya dicho, de penumbra en cuanto a su significado. Entre 10 y 30 no hay duda de que es patológica, pero sin que pueda determinarse aún con seguridad cuáles pueden ser las consecuencias para la salud del sujeto.

Otro aspecto debatido, quizás ya menos en los últimos años, es el que tiene que ver con las técnicas a utilizar para detectar los fenómenos y trastornos (acontecimientos o "eventos") respiratorios. Al comienzo se emplearon sensores del tipo de los termistores, que son algo menos sensibles. Las cánulas nasales o las bandas para el sumatorio toracoabdominal son dispositivos más precisos, por lo que el número de

acontecimientos que se recoge en los registros que se llevan a cabo en la actualidad es más exacto y, normalmente, más alto. Como consecuencia, volviendo a los comentarios anteriores, un IAH de 5 o poco más pudiera ser normal. De ahí que las cifras que marcan el comienzo de la anomalía oscilen, según los autores, entre 5 y 10.

Adicionalmente, respecto al concepto de apnea del sueño (en sentido estricto, apnea obstructiva del sueño) también hay que considerar otros aspectos. La existencia de esta enfermedad se confirma cuando un IAH anormal coincide con la presencia de determinadas manifestaciones clínicas, sobre todo con una hipersomnia o somnolencia diurna excesiva. Este planteamiento quedó bien establecido y se aceptó sin reservas por la comunidad científica tras la publicación, en 1993, del primer gran estudio epidemiológico dedicado a la apnea del sueño. En ese estudio se definió este trastorno por la conjunción de un IAH superior a 5 con una hipersomnia.

Sin embargo, esta asociación se fijó de manera algo arbitraria, ya que la somnolencia diurna excesiva es, como se señala más adelante, al describir las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, un síntoma muy prevalente en la población general. Por ello, en no pocas ocasiones un IAH mayor de 5 y una hipersomnia pueden ser, por su elevada frecuencia, elementos concurrentes, pero no necesariamente interdependientes. Por otra parte, la somnolencia diurna excesiva es muy difícil de medir, tanto con escalas subjetivas (tablas 1 y 2) como mediante pruebas objetivas, como el test de la latencia múltiple del sueño (serie consecutiva, cada dos horas, en las que el individuo está en la cama durante 20 minutos y se mide el tiempo que tarda en dormirse; cuando el sujeto se queda dormido en menos de 5 minutos, como promedio, se considera que la somnolencia es patológica).

La somnolencia es para el enfermo una percepción cuya expresión depende de las características propias del individuo y de factores culturales y sociales. La hipersomnia es, por ello, una anomalía muy compleja a la hora de definir la apnea del sueño. A todo esto debe añadirse que en la gran mayoría de los estudios efectuados no se encuentra una asociación clara entre el IAH y la somnolencia diurna excesiva, medida esta última tanto objetiva como subjetivamente. Ésta es, sin duda, una situación paradójica, ya que no es fácil entender como la definición de un concepto (la apnea del sueño) se apoye en dos elementos (el IAH y la hipersomnia) que no tienen relación entre sí.

Tabla 1. Escala de somnolencia de Epworth*

Señale la respuesta que se asemeja más a su situación actual				
	Nunca se adormilaría	Tiene pocas posibilidades de adormilarse	Es posible que se adormile	Tiene grandes posibilidades de adormilarse
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en un lugar público (p. ej., en un teatro, en un acto público o en una reunión)	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante 1 hora seguida	0	1	2	3
Descansando, echado por la tarde, cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida beber sin alcohol	0	1	2	3
En un coche al pararse unos minutos por el tráfico	0	1	2	3
Suma total de puntos				

* La escala de somnolencia de Epworth es una escala autoadministrada que el individuo debe rellenar y en la que se considera que la situación es anormal cuando la puntuación final es, en general, igual o mayor de 10. Tomado de Durán Cantolla y Montserrat Canal, 2017.

Tabla 2. Grados de somnolencia diurna excesiva*

1. No hay somnolencia diurna excesiva
2. Somnolencia diurna excesiva de grado leve. Los episodios de somnolencia diurna excesiva son infrecuentes, ocurren en situaciones pasivas (viendo la televisión, leyendo, viajando como pasajero) y repercuten poco sobre las actividades de la vida diaria
3. Somnolencia diurna excesiva de grado moderado. Los episodios de somnolencia diurna excesiva son habituales, ocurren regularmente en situaciones que requieren cierto grado de atención (conciertos, teatros, reuniones) y producen cierto impacto sobre las actividades de la vida diaria
4. Somnolencia diurna excesiva de grado intenso. Los episodios de somnolencia diurna excesiva ocurren a diario en situaciones francamente activas (hablando, comiendo, paseando) y alteran de forma importante las actividades habituales

** Los distintos grados de somnolencia diurna excesiva permiten describir unas situaciones ante las que el individuo puede sentirse reflejado. Es una escala complementaria de la de Epworth. Tomado de Durán Cantolla y Montserrat Canal, 2017.*

Todo esto dificulta la catalogación de esta enfermedad. En consecuencia, el médico debe valorar con cuidado y de forma personal el grado de somnolencia real que existe y que normalmente puede estimar con relativa sencillez según afecte, con mayor o menor intensidad, a las actividades laborales o sociales de la vida diaria del individuo, incluyendo la conducción de vehículos a motor, sobre todo automóviles.

A pesar de todos los esfuerzos realizados hasta la fecha no ha podido identificarse un único fenotipo en las personas que padecen una apnea del sueño. Por el contrario, este trastorno tiene una expresión plurifenotípica. De este modo hay individuos que responden bien a la definición clásica, que hace coincidir la presencia de un IAH elevado con una somnolencia diurna excesiva (exista o no alguna de las complicaciones propias de la enfermedad), mientras que hay otros en los que, sin síntoma alguno, se observa alguna de esas complicaciones o, incluso, sólo un IAH elevado paucisintomático. De hecho, algunos trabajos

han sugerido que un IAH superior a 30 es, en sí mismo, un factor de riesgo que influye en los accidentes de tráfico que sufren estos sujetos, así como en los accidentes cardiovasculares o vasculocerebrales que padecen a medio o largo plazo. Incluso en el fallecimiento, con independencia de que existan o no síntomas clínicos compatibles con la enfermedad.

Es muy posible que en un futuro cercano, como ya está ocurriendo en otras situaciones clínicas, el desarrollo de una medicina personalizada permita identificar a los pacientes en los que un IAH elevado es un riesgo para la salud, riesgo que, además, podría quizás cuantificarse. Es posible que así sea posible diferenciar a estos individuos de aquellos otros que, por sus características genéticas, están más protegidos a este respecto. Pese a todo lo dicho, en el momento actual no cabe más que guiarse por el riesgo epidemiológico existente. De este modo, conviene recordar que cualquier incremento del IAH, sobre todo cuando el valor inicial de partida es superior a 30, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad, por lo que el tratamiento de la apnea del sueño está indicado en todos estos casos (véase más adelante).

3. Factores etiológicos o predisponentes

La edad avanzada, el sexo masculino y el aumento del índice de masa corporal (IMC) son los factores de riesgo que más habitualmente se asocian con la apnea del sueño. El IAH aumenta con la edad, por lo que la prevalencia de la apnea del sueño es tres veces mayor en las personas mayores que en los individuos de edad media. Esta enfermedad es más frecuente, asimismo, en los hombres que en las mujeres, con una relación que oscila, en los sujetos adultos, entre dos y tres a uno. Esta incidencia se iguala a partir de la menopausia. Existen, además, otras muchas circunstancias y anomalías que influyen no sólo en la aparición de una apnea del sueño, sino también en la elevación del IAH y en el agravamiento de la enfermedad (tabla 3). Así, por ejemplo, las malformaciones craneofaciales, congénitas o adquiridas, incluyendo las propias del síndrome de Down y trastornos relacionados. Resulta muy curiosa la fuerte asociación entre el síndrome de hiperlaxitud palpebral ("*floppy eyelid syndrome*") y esta enfermedad, algo que hemos podido observar en más de 200 individuos afectados remitidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital. También existe una clara relación con algunas anomalías metabólicas o endocrinas (acromegalia, hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus, obesidad mórbida, etc.).

Tabla 3. Alteraciones anatómicas o funcionales de la vía aérea superior que pueden favorecer o estar implicadas en el origen de una apnea del sueño

a) Anomalías estructurales o funcionales de las fosas nasales o de la oronasofaringe

- *** desviación del tabique nasal
- *** pólipos y tumores nasales
- *** hipertrofia de los cornetes nasales
- *** adenoides o tumores rinofaríngeos
- *** macroglosia (amiloidosis, acromegalia, etc.)
- *** pliegues faringoamigdalinos hipertróficos
- *** hipertrofia amigdalina o velopalatina
- *** micrognatia, retrognatia u otros defectos estructurales del macizo facial
- *** síndrome de hiperlaxitud palpebral
- *** síndrome de Down y anomalías relacionadas

b) Trastornos neuromusculares que afectan a la oronasofaringe

- *** distrofias musculares
- *** siringomielia
- *** poliomielitis
- *** esclerosis lateral amiotrófica
- *** miopatías adquiridas

c) Depósito de grasa u otras sustancias en las paredes de la vía aérea superior

- *** obesidad y obesidad mórbida
- *** linfomas u otros tumores cervicales
- *** lipomatosis cervical
- *** bocios
- *** masas cervicales diversas

d) Enfermedades endocrino-metabólicas

- obesidad y obesidad mórbida
- acromegalia
- hipotiroidismo
- amiloidosis y tesaurismosis

Algunas de estas alteraciones han sido estudiadas por nuestro grupo, que ha aportado series muy significativas a la literatura científica, sobre todo en lo que se refiere a la acromegalia, al hipotiroidismo, al síndrome de Down en la infancia y a la obesidad mórbida. Asimismo, ha aportado datos sobre los efectos que, sobre la apnea del sueño, tiene la cirugía bariátrica a la que a veces se someten estos pacientes, en concreto en los 245 obesos mórbidos operados recogidos en nuestra serie. Conviene insistir en los cuidados ventilatorios que hay que tener con ellos durante la anestesia y en el periodo postquirúrgico inmediato.

Otro capítulo etiológico importante es el de las miopatías, sobre todo las de origen congénito, que aunque no son frecuentes tienen una clara relación con la apnea del sueño, con las correspondientes consecuencias sobre la oxigenación tisular en estos enfermos. El alcohol, tanto por su acción miopática como por su efecto depresor del centro respiratorio, es un factor agravante de la apnea, como también lo son el tabaco y otras sustancias potencialmente irritantes o hipersensibilizantes de la mucosa de la vía aérea superior. Los sedantes, los hipnóticos y los barbitúricos favorecen la aparición de apneas y de hipopneas en los individuos normales y pueden empeorar una enfermedad preexistente. El decúbito supino reduce el tamaño de la vía aérea superior y puede aumentar el número de acontecimientos respiratorios nocturnos. Algunos individuos sólo sufren apneas e hipopneas en esa posición.

Otros factores causales o predisponentes importantes son los genéticos, los familiares y los raciales. La apnea del sueño es más común entre los familiares de los individuos que padecen esta enfermedad que entre los sujetos de la población general, lo que habla de la existencia de una agregación familiar, quizás de origen multifactorial. Varios estudios epidemiológicos han encontrado diferencias raciales en la prevalencia de las apneas e hipopneas del sueño, que son más graves y más habituales en los afroamericanos que en los caucásicos o indoeuropeos. Estos hallazgos sugieren que en un futuro cercano, ya hay algunos indicios al respecto, quizás puedan identificarse los factores genéticos que

condicionan o favorecen el aumento del IAH y, por tanto, el desarrollo de una apnea del sueño clínicamente manifiesta, con sus correspondientes complicaciones, por ejemplo, las cardiovasculares.

4. Epidemiología

Numerosos estudios epidemiológicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa han demostrado que la apnea del sueño es un trastorno muy prevalente en la población general, que se relaciona con enfermedades como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y el ictus cerebrovascular. Además, en algunos casos puede producir un notable deterioro de la calidad de vida de los individuos que la padecen. Se asocia, además, con accidentes de tráfico y de trabajo, y se correlaciona con un exceso de mortalidad. Se ha demostrado también que los sujetos no diagnosticados consumen muchos más recursos sanitarios que los que, sufriendo la enfermedad, están bien diagnosticados y bien tratados. Por todo ello se considera que la apnea del sueño es un problema de salud pública de primera magnitud. En España la prevalencia oscila, en la población adulta, entre un 6 y un 8% en los varones y en torno a un 2 a 4% en las mujeres. En realidad existen, según estudios realizados en diferentes segmentos de edad, entre 1.200.000 y 1.500.000 individuos que tienen una enfermedad relevante y que, por tanto, posiblemente debieran ser tratados con una presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), tal y como se señala más adelante. Sin embargo, en el momento actual sólo un 15 a 20% de la población afecta está diagnosticado y se trata de manera correcta. Es decir, aún está muy lejos de alcanzarse una situación óptima.

Uno de los aspectos que más atención ha recibido en los últimos años es el de la asociación existente entre el IAH y la hipertensión arterial. Múltiples estudios epidemiológicos transversales han puesto de manifiesto una relación directa entre ambas circunstancias, con un claro efecto dosis-respuesta. Un asunto diferente es si la CPAP puede revertir la hipertensión arterial en los enfermos que tienen un IAH elevado. Una revisión de la iniciativa Cochrane al respecto, así como cuatro meta-análisis publicados hace unos años, permiten señalar que este efecto es discreto, aunque significativo y con un importante significado clínico. En otro meta-análisis, basado en 29 trabajos controlados en los que se incluyó un total de 161.341 enfermos, se concluyó que la reducción de la presión arterial conseguida, pese a ser discreta, se acompañaba de una disminución en el riesgo de aparición de accidentes cerebrovasculares agudos, de episodios cardiovasculares mayores y de muerte del 28%, el 22% y el 20%,

respectivamente. Por todo ello parece razonable afirmar que la apnea del sueño no sólo se asocia con la hipertensión arterial, sino que también puede ser un factor etiológico al respecto, sin olvidar que, adicionalmente, las cifras tensionales pueden reducirse cuando se aplica una CPAP.

Otros análisis epidemiológicos también han evidenciado la existencia de una asociación entre la enfermedad cardiovascular y el IAH, por lo que la apnea del sueño parece que se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Datos obtenidos del *Sleep health heart study*, a partir de 6.424 individuos de ambos sexos y mayores de 40 años, han evidenciado que existe una dependencia entre la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y el IAH. Asimismo, varios trabajos longitudinales efectuados en pacientes con una enfermedad coronaria demostrada angiográficamente han hallado que el tener un IAH anormal aumenta el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular y de morir durante el período de seguimiento. Es interesante reseñar que en estos casos la asociación se produjo en los individuos que no tenían una hipertensión arterial al comienzo del estudio. Es decir, el riesgo cardiovascular puede deberse a otros mecanismos y no siempre surge a través de la enfermedad hipertensiva.

En fechas recientes se ha comprobado, en una población numerosa seguida durante diez años, que los pacientes con una apnea del sueño que tienen un IAH mayor de 30 y que no aceptan el tratamiento con una CPAP asumen un riesgo de padecer accidentes cardiovasculares fatales y no fatales mayor que es claramente superior que el de los que sí se tratan con una CPAP. Estos hallazgos y los referidos en otras investigaciones semejantes apoyan con fuerza la existencia de una relación importante entre la apnea del sueño no tratada, sobre todo cuando el IAH es mayor de 30, y la aparición de una enfermedad cardiovascular.

El IAH también parece estar en relación con ciertos episodios cerebrovasculares agudos. La evidencia en este sentido ha ido creciendo en los últimos años. Por un lado se ha observado que la prevalencia de un IAH elevado entre los individuos que han sufrido un accidente cerebrovascular es mayor que la de los que no han padecido episodios de ese tipo. Por otra parte, existe una clara asociación entre la apnea del sueño y el riesgo de sufrir un ictus. Es más, la evolución de este último es también peor en los sujetos que tienen dicha enfermedad. De manera complementaria cabe señalar que diferentes trabajos han constatado que existe una relación muy clara entre la apnea del sueño y los episodios cerebrovasculares, incluso después de considerar las distintas variables de

confusión que puedan existir. Los hallazgos referidos permiten afirmar, por tanto, que la apnea del sueño no tratada se asocia con el ictus cerebrovascular. La eficacia de la CPAP al respecto aún no se ha constatado con seguridad, dado que algunas de las alteraciones presentes pueden ser el resultado de una "cronificación" previa. Sin embargo, por el momento parece razonable pensar que la CPAP puede prevenir la aparición de nuevos episodios isquémicos cerebrales.

Otro aspecto clave de la apnea del sueño es el que tiene que ver con la mortalidad. Aún no se conoce bien la historia natural de esta enfermedad, pero los datos existentes sugieren que en los sujetos que la padecen y no se tratan se produce un exceso de mortalidad. De ahí que se acepte, sin dudas al respecto, que la CPAP está indicada en los individuos que tienen un trastorno que no ha respondido a otros tratamientos y que cursa con síntomas y con un IAH elevado. La CPAP quizás también debe indicarse en las personas que tienen un IAH mayor de 30 y que, pese a ello, están paucisintomáticos (véase más adelante). Por último, los individuos en los que el IAH está entre 15 y 30 y que apenas tienen síntomas deben ser vigilados periódicamente.

A pesar de los hallazgos mencionados hasta ahora, aún quedan muchas preguntas por contestar. Como ya se ha señalado, es muy posible que un IAH considerado como anormal a los 30 años de edad no lo sea a los 80 años. La frecuencia de la apnea del sueño aumenta con la edad, de modo que la prevalencia de un IAH anormal puede triplicarse en las personas mayores con respecto a la que se encuentra en las edades medias de la vida. Por otra parte, el significado clínico del aumento del IAH con la edad es incierto. De hecho, algunos autores han planteado que quizás la importancia de las apneas e hipopneas del sueño que aparecen en las individuos mayores pudiera ser diferente de la que tienen estos trastornos en los adultos de edad media. Recientemente se ha propuesto, incluso, un modelo de enfermedad relacionado con la edad y otro dependiente de ésta. El primero tendría un pico de incidencia en torno a los 55 años y correspondería a los pacientes que, con una apnea del sueño, suelen diagnosticarse y tratarse en las unidades de sueño. El segundo ocurriría sobre todo en edades avanzadas, se vería con menos frecuencia en dichas unidades y podría no tener consecuencias clínicas tan relevantes. Es decir, las apneas y las hipopneas del sueño que se encuentran en los ancianos pueden ser, dicho figuradamente, bien las de los "supervivientes" de una población previamente "cribada" en las edades medias de la vida, o bien una consecuencia del propio envejecimiento y tener, por tanto, una menor relevancia clínica.

Algunos estudios han encontrado que el mayor riesgo de muerte que se observa en los individuos que tienen una apnea del sueño se produce en edades medias de la vida y disminuye en las edades avanzadas. Sin embargo, a pesar de lo interesante de esta hipótesis, hay trabajos que refieren que las personas mayores también están expuestas a un riesgo cardiovascular alto. Por consiguiente, aunque aún no se dispone de datos concluyentes, debe considerarse que el tratamiento con una CPAP ha de aplicarse con más rigor en los adultos de edad media que en los enfermos mayores, si bien en ningún caso debe negarse el tratamiento, por criterios de edad, a un sujeto en el que la CPAP esté claramente indicada (véase más adelante).

Otro aspecto importante es la relación de la apnea del sueño con el sexo. Dado que la mayoría de los estudios dedicados al riesgo cardiovascular de esta enfermedad y a su tratamiento se han llevado a cabo en varones, en el momento actual no se conoce bien cuál es el impacto diferencial que la apnea del sueño puede tener en la población femenina. En general puede decirse que en las mujeres se aplican los mismos criterios terapéuticos que se recomiendan para los hombres. Sin embargo, diversas circunstancias parecen sugerir que en las mujeres la apnea del sueño podría tener una expresión clínica distinta y, asimismo, un comportamiento evolutivo diferente, tanto por el influjo de moduladores hormonales como por no compartir ni responder del mismo modo ante los factores de riesgo.

5. Patogenia y fisiopatología

a) Las fases del sueño

En 1953 Aserinsky y Kleitman describieron la existencia durante el sueño de un proceso cíclico en el que se alternan dos fases distintas. La fase no-REM ("*Rapid eye movements*"), es decir, sin movimientos oculares rápidos, o sueño lento, que se caracteriza por la persistencia de cierto tono muscular, un ritmo cardíaco regular, una frecuencia respiratoria estable y una tensión arterial mantenida. A su vez tiene varias subfases, normalmente sucesivas, que van desde el sueño más superficial al más profundo o reparador. La otra fase, de sueño REM, se define por la existencia de una abolición del tono muscular, la aparición de movimientos oculares rápidos, una manifiesta irregularidad en la frecuencia respiratoria y cardíaca, una tensión arterial inestable y un predominio de la actividad onírica. Estos dos periodos del sueño se repiten periódicamente a intervalos de 70-120 minutos durante todo el tiempo de sueño (figura 1).

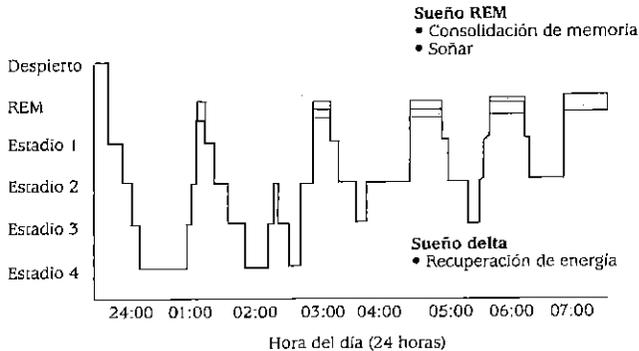


Figura 1. Histograma de las distintas fases del sueño. Obsérvese como el sueño comienza en este caso tras permanecer unos minutos despierto, que se siguen de un rápido paso a fases superficiales y luego profundas del sueño. Son las fases superficiales I y II, que abundan más durante las primeras horas de la noche. También se aprecian fases III y IV (fases llamadas delta). Después de unos 80 a 120 minutos suele aparecer la primera fase de sueño con movimientos oculares rápidos (REM). Posteriormente, las fases REM se repiten, aproximadamente, cada dos horas, con una duración cada vez mayor a lo largo de la noche.

Desde hace años se sabe que durante el sueño se producen cambios fisiológicos en la frecuencia y la profundidad de la respiración, como expresión de las modificaciones que ocurren en la regulación ejercida por el centro respiratorio en el tono muscular y en la resistencia de las vías aéreas. El control de la respiración durante la vigilia está mediado por la llegada de numerosas señales al centro respiratorio desde, en primer lugar, los quimiorreceptores que recogen los cambios en el pH plasmático y en las presiones parciales de los gases respiratorios en sangre arterial y, en segundo lugar, los receptores mecánicos de la vía aérea, los pulmones y la caja torácica, así como desde los centros corticales. Sin embargo, durante el sueño la regulación de la respiración experimenta algunas modificaciones, con un comportamiento diferente entre el sueño no-REM y el sueño REM. De este modo se incrementa el riesgo de padecer alguna anomalía significativa en la respiración.

Así, durante el sueño no-REM se produce, por la pérdida del impulso respiratorio central, una disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, lo que lleva a una reducción de la ventilación alveolar. Además, esta fase del sueño se acompaña de un descenso en la actividad metabólica y de una elevación de la resistencia de la vía aérea superior, lo que se debe a una hipotonía de los músculos de la faringe. Por

otro lado, en el sueño REM varios factores contribuyen a la hipoventilación alveolar. Los principales son la disfunción del tronco cerebral, por una activación fásica de las neuronas respiratorias y una disminución del impulso respiratorio central, la insensibilidad del centro respiratorio a la hipoxemia y a la hipercapnia, y la ausencia generalizada del tono muscular, que incluye a los músculos intercostales y a los accesorios, pero que sólo afecta levemente a la contractilidad diafragmática. Por todo ello, durante el sueño REM la ventilación puede reducirse hasta en un 40% y se tiende a un patrón respiratorio irregular, debido a cambios en las señales procedentes de los centros ventilatorios centrales y a una menor capacidad de respuesta frente la hipercapnia y a la hipoxemia.

b) Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos

Los mecanismos patogénicos que intervienen en la apnea del sueño siguen sin conocerse bien. En realidad, es más que probable que exista una estructura multifactorial, en la que interaccionan factores anatómicos y funcionales. El cierre de la vía aérea superior se produciría como consecuencia de un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a colapsarla en la región faríngea y las que tienden a mantenerla abierta (los músculos dilatadores de la faringe) durante el sueño. No está claro por qué se produce un incremento de la colapsabilidad faríngea mientras se duerme.

En general debe asumirse que existen factores que tienden a cerrar la luz de la vía aérea superior, tendencia que al iniciarse activa inmediatamente unos reflejos que estimulan la musculatura que trata de mantenerla abierta. Sin embargo, si por una causa u otra el reflejo que activa la función muscular no es el adecuado, por una deficiencia en los propios reflejos, en los centros respiratorios o en la propia musculatura faríngea, la vía aérea acaba cerrándose. Esto daría lugar a los diferentes acontecimientos respiratorios descritos anteriormente. El individuo entraría así en un ciclo continuo de anomalías fisiopatológicas, que provocarían los síntomas, los signos y las consecuencias clínicas de la apnea del sueño. En el caso de que la luz de la vía aérea superior permaneciese cerrada, la actuación de la CPAP conseguiría, como una cuña neumática, que continuase abierta (véase más adelante).

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la apnea del sueño se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. *Sistematización de los trastornos fisiopatológicos característicos del síndrome de la apnea del sueño y de sus consecuencias clínicas*

a) Desestructuración y fragmentación del sueño

*** Trastornos neuropsiquiátricos

- síndrome depresivo
- irritabilidad
- deterioro intelectual
- trastornos de la conducta y la personalidad
- pérdida de la memoria
- disminución de la habilidad motora

*** Sueño agitado e inquieto

*** Hipersomnias o somnolencia diurna

b) Trastornos en el intercambio gaseoso intrapulmonar: hipoxemia e hipercapnia

*** Complicaciones cardíacas (arritmias, cardiopatía isquémica)

*** Hipertensión arterial

*** Hipertensión pulmonar

*** Cefaleas matutinas

*** Poliglobulia secundaria hipóxica

c) Trastornos en la secreción hormonal

*** Disminución de la libido e impotencia

*** Nicturia

*** Retraso del crecimiento en los niños

En primer lugar, las apneas, las hipopneas y los ERAM, así como los cambios bruscos que se producen en la presión intratorácica, determinan la aparición de ciclos repetidos de hipoxemia, reoxigenación, hipercapnia y microdespertares (“*arousals*”), con la consiguiente fragmentación del sueño. Como resultado aparecen modificaciones agudas en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, así como el “desencadenamiento” de una amplia respuesta inflamatoria. De esta forma, se produce una activación simpática, un aumento de las catecolaminas plasmáticas y urinarias, y un trastorno en los mecanismos que regulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Todos estos fenómenos estimulan mecanismos intermedios, que intervienen en la lesión vascular y que alteran la función endotelial.

A partir de esta sucesión de fenómenos, en algunos pacientes se favorecería, bien porque existiera una susceptibilidad individual o bien porque surgiese un defecto en los mecanismos de adaptación, la aparición de distintas enfermedades, como una hipertensión arterial, una cardiopatía isquémica o un trastorno cerebrovascular. Sin embargo, en otros casos se precisaría de la interacción de otros factores, favorecedores o catalizadores del daño vascular en los individuos susceptibles o portadores de elementos de riesgo, como podrían ser ciertas anomalías en las células endoteliales progenitoras encargadas de reparar el daño del endotelio inducido por determinadas sustancias biológicas. Todo ello daría lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, tal y como se indica a continuación.

6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más importantes de la apnea del sueño se resumen en la tabla 5. Las apneas y las hipopneas condicionan una hipoxemia que puede favorecer, junto con los factores mencionados anteriormente, la aparición de problemas cardiovasculares. En general, se trata de personas claramente obesas o con un sobrepeso evidente, si bien es cierto que no siempre es así, ya que la enfermedad también puede observarse en individuos de peso normal e, incluso, no roncadores y sin hipersomnia. Durante el sueño, tal y como ya se ha mencionado, se repite constantemente el ciclo sueño, apnea obstructiva, cambios gasométricos, despertar transitorio (microdespertar electroencefalográfico) y fin de la apnea o de la hipopnea, normalmente acompañado de un gran ronquido.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas más habituales en la apnea del sueño ordenadas por la frecuencia de su aparición en los enfermos afectados*

a) Nocturnas

Ronquidos
Pausas de apnea referidas u observadas
Despertares bruscos con episodios asfícticos
Sueño agitado e inquieto, mioclonias
Movimientos anormales de las extremidades
Diaforesis
Despertares frecuentes
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)
Reflujo gastroesofágico
Sialorrea y sequedad de boca
Pesadillas
Somniloquia
Diaforesis nocturna
Insomnio

b) Diurnas

Hipersomnia o somnolencia diurna excesiva
Cansancio crónico
Cefaleas matutinas
Hipoacusia
Irritabilidad y alteraciones del carácter
Cambios en la personalidad: apatía, ansiedad, depresión
Dificultades para la concentración
Deterioro intelectual y pérdida de memoria
Trastornos del aprendizaje en los niños
Disminución de la libido e impotencia sexual.

Los microdespertares constantemente repetitivos son responsables de la fragmentación del sueño, que suele ocasionar tanto diversas alteraciones neuropsiquiátricas como una gran somnolencia diurna, y a veces también con pérdida de memoria y trastornos llamativos en la conducta y la personalidad.

No obstante, los síntomas y signos más frecuentes y típicos de la apnea del sueño son la hipersomnia diurna, los ronquidos y las paradas respiratorias recidivantes aparecidas mientras se duerme. Estas apneas suelen ser muy evidentes y normalmente las refieren con claridad la pareja del enfermo si se le pregunta específicamente al respecto. En los casos más graves puede producirse cierta lentitud intelectual, dificultad para la concentración mental, cansancio matutino (en especial en las mujeres), cefalea al despertar y nicturia, con frecuencia varias veces por la noche. La hipersomnia suele ser motivo, no siempre exteriorizado, de problemas familiares, laborales y sociales. No es raro que estos enfermos hayan sufrido accidentes de tráfico o que señalen que se quedan o tienen tendencia a quedarse dormidos, aunque sea muy brevemente, mientras conducen de día. Asimismo, pueden tener el antecedente de una cardiopatía isquémica o padecer una hipertensión arterial desde años antes, que no pocas veces es de tratamiento difícil. También es habitual que refieran una disminución de la libido o una clara impotencia, ambas puestas de manifiesto, si se pregunta discretamente por ellas, más por la pareja o cónyuge que por el propio paciente.

Los despertares conscientes con sensación asfíctica y vuelta al sueño son, asimismo, bastante comunes. Es típico que la pareja sea capaz de relatar con detalle cómo son los episodios apneicos, que se suceden durante la noche con todo un cortejo sintomático acompañante (sueño inquieto o agitado, cambios frecuentes de postura, movimientos bruscos de las extremidades superiores e inferiores, somniloquia, grandes y bruscos ronquidos etc.). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no existe ningún síntoma específico de la apnea del sueño y que los tres síntomas guía (hipersomnia, ronquidos y apneas referidas) son relativamente comunes en la población general, si bien menos que se observen de forma simultánea.

La prevalencia de la somnolencia diurna excesiva es muy grande en la población general y puede deberse a múltiples causas, como el síndrome de la insuficiencia de sueño, el trabajo a turnos, la ingesta de alcohol, en especial al final de la tarde o por la noche, el consumo de sedantes y las enfermedades que provocan un sueño de mala calidad. Por

ello, ante una hipersomnia deben descartarse cuidadosamente todas las causas posibles y ha de hacerse un buen diagnóstico diferencial (véase la clasificación de la somnolencia diurna excesiva propuesta por la *American Academy of Sleep Medicine*). En todo caso, conviene insistir en que la anamnesis del enfermo que padece una apnea del sueño debe ser minuciosa y ha de estructurarse muy bien, al objeto de no olvidar la formulación de las preguntas que son clave en la valoración de las diferentes enfermedades que producen una hipersomnia.

La exploración física ha de incluir la medición del IMC, del perímetro del cuello y del índice cintura-cadera. Tiene que explorarse la vía aérea superior (fosas nasales, amígdalas, adenoides, paladar óseo y blando, etc.), a la búsqueda de algún problema local que estreche el calibre de la vía aérea superior y predisponga a las apneas. Al respecto parece útil la clasificación o escala en cuatro grados formulada por Mallampati (tabla 6).

Tabla 6. *Clasificación de Mallampati aplicable a la estrechez de la faringe o de una vía aérea superior de difícil acceso*

Grado I. Se ven perfectamente bien las amígdalas faríngeas, la úvula y el paladar blando

Grado II. Se ven el paladar blando y la parte superior de las amígdalas faríngeas y de la úvula

Grado III. Se ven el paladar duro y el blando, y la base de la lengua

Grado IV. Solamente se ve el paladar duro.

También debe evaluarse la estructura facial (maxilar y mandibular), al objeto de determinar la posible existencia de malformaciones óseas o de partes blandas, o de una retro o micrognatia.

Como conclusión puede afirmarse que la apnea del sueño es una enfermedad que se acompaña de hipertensión arterial y que, con mucha probabilidad, es uno de sus factores causales. Además, puede decirse que las evidencias actuales que ponen en relación esta enfermedad con las anomalías cardiovasculares, los trastornos cerebrovasculares y la muerte prematura son importantes y de peso, y es probable que lo sean aún más en los próximos años. Sin embargo, por el contrario, no se conoce bien el efecto que la CPAP puede tener en las alteraciones mencionadas. Además, persiste en parte el desconocimiento de las consecuencias que tiene la apnea del sueño sobre la salud en la población anciana y en las

mujeres, por lo que es necesario que se lleven a cabo nuevos trabajos que investiguen aún más y de manera específica estos aspectos. Por último, el análisis de la evidencia acumulada hasta ahora sugiere que en todos los individuos que tienen un IAH mayor de 30, refieran o no síntomas, debe considerarse el tratamiento con una CPAP (véase más adelante).

7. Diagnóstico

La apnea del sueño es un problema de salud pública de primera magnitud. Casi con toda seguridad ha existido siempre, desde el comienzo de los tiempos y, aún más, desde el momento en el que ha aparecido la obesidad como un problema habitual en los seres humanos. No obstante, también parece bien cierto que hasta hace muy pocos años no hemos sabido identificarla ni, por supuesto diagnosticarla. Por ello, tampoco le hemos prestado la atención debida y que sin duda merece. Pero aún más. En el momento actual las tasas de infradiagnóstico siguen siendo elevadas, aunque es cierto que menores que las que se apreciaban hace tan solo 5 o 10 años.

Dormir saludablemente y bien debería ser un derecho inherente a todos los individuos. Por desgracia todavía muchos millones de personas no pueden conseguirlo porque padecen una apnea del sueño y no han sido diagnosticadas o no reciben aún el tratamiento oportuno. Es nuestro país las autoridades sanitarias debieran proporcionar los medios técnicos y humanos que se requieren para que los médicos en general y los neumólogos en particular puedan cumplir adecuadamente con su función. En tal sentido, es imprescindible que la trascendencia inherente a esta enfermedad se conozca bien en todas las instancias posibles, por tanto no sólo por los especialistas y los profesionales implicados, sino también por la administración sanitaria y la población general en su conjunto. El objetivo final se dirige a que todos los enfermos que lo precisen reciban, al respecto, una atención rigurosa y adecuada.

El diagnóstico de la apnea del sueño se basa en la valoración de las manifestaciones clínicas referidas por el enfermo (diagnóstico de sospecha) y, adicionalmente, en los estudios del sueño que permitan confirmar la existencia de un IAH o de un IAR anómalos. Este último, como se ha señalado antes, resulta de añadir al número de apneas e hipoapneas que aparecen por hora de sueño el de esfuerzos respiratorios que se acompañan de un microdespertar o "*arousal*". En la práctica, como ya se ha mencionado antes, ambos índices son superponibles. La

conjunción de unos datos clínicos compatibles y de un IAH patológico permite establecer un diagnóstico de certeza.

Entre las manifestaciones clínicas posibles en esta enfermedad conviene destacar, por su trascendencia para indicar el tratamiento a seguir, las que se relacionan con la comorbilidad cardio y cerebrovascular y con la gravedad de la somnolencia diurna. Esta última puede graduarse, como se indicó con anterioridad, mediante varios tipos de escalas: el cuestionario de Epworth (realmente significativo si se superan los 10 o, mejor aún, los 12 puntos) y la escala que se propone en la clasificación internacional de los trastornos de sueño. Esta clasificación señala que la somnolencia es leve cuando aparece en situaciones pasivas, es moderada cuando se observa en momentos que requieren cierta atención y es grave cuando altera de forma importante la vida diaria del enfermo.

Una vez establecida la sospecha clínica, la prueba de referencia o patrón estándar para el diagnóstico es la polisomnografía realizada en un laboratorio de sueño. Se trata, sin duda, de una prueba muy completa, pero que consume muchos recursos, tanto materiales como humanos. Este inconveniente, que hay que añadir al hecho de que la prevalencia de la apnea del sueño y de la obesidad (uno de sus principales factores de riesgo) es muy alta, así como al incremento de la esperanza de vida actual, ha determinado que se haya producido un aumento exponencial en el número de individuos a evaluar por el posible padecimiento de la enfermedad. La necesidad de disminuir los costes de la prueba y las listas de espera existentes para poder realizarse una polisomnografía ha llevado a la utilización, como alternativa, sobre todo cuando la probabilidad pre-test de padecerla en sus formas moderadas o graves es alta, de la poligrafía respiratoria. Es ésta una técnica algo más simple, en la que sólo se valoran las variables respiratorias y cardíacas, con la ventaja adicional de que puede llevarse a cabo en el domicilio del enfermo.

No obstante, en España, al igual que en otros países europeos, persiste todavía, incluso a pesar de la simplificación metodológica que se ha logrado, un claro infradiagnóstico de la apnea del sueño. Puede afirmarse que en nuestro país sólo se ha diagnosticado y tratado, hasta la fecha, menos de un 25% de los casos existentes. No cabe duda de que esta tasa de infradiagnóstico y, por consiguiente, de infratratamiento favorece la aparición de complicaciones. La consecuencia inmediata es el aumento en el consumo de recursos, que llega a ser en estos enfermos entre dos y tres veces superior al que se observa en la población española que no padece esta enfermedad.

La gravedad de la apnea del sueño debe establecerse teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y la posible comorbilidad cardio y cerebrovascular, así como los hallazgos que proporciona el estudio del sueño, sobre todo el IAH. De acuerdo con el valor de este índice se han establecido, siempre que el contexto clínico sea el apropiado, unos niveles de gravedad muy determinados y que han surgido del consenso de varias sociedades científicas internacionales. De este modo, cuando los valores del IAH se encuentran entre 5 y 15 debe estimarse que la enfermedad es leve, si están entre 15 y 30 cabe pensar que la apnea del sueño es moderada y si se supera la cifra de 30 debe saberse que el trastorno es grave.

Paradójicamente, aunque entre el IAH, los ronquidos y las apneas observadas hay una clara asociación, ésta no es tan evidente entre el IAH y la somnolencia diurna excesiva. Esto indica que en el origen de la hipersomnia diurna intervienen factores intermedios aún poco conocidos. Además, la apnea del sueño no tiene manifestaciones clínicas patognomónicas y los tres síntomas guía antes citados (pausas de apnea referidas, ronquidos y somnolencia diurna excesiva) son bastante frecuentes tanto en la población general como en otros tipos de enfermos. Por ese motivo, las manifestaciones clínicas que aqueja el individuo o el familiar que le acompaña no son datos definitivamente válidos para confirmar o descartar la existencia de una apnea del sueño. Esos síntomas son, sin embargo, aquellos por los que suele iniciarse la aproximación al diagnóstico, para orientar luego el tratamiento e, incluso, priorizar la urgencia con la que debe llevarse a cabo el registro poligráfico o polisomnográfico del sujeto que está en una lista de espera determinada.

a) Métodos diagnósticos

La *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) clasificó, en 1994, los estudios de sueño que se efectúan con fines diagnósticos en cuatro categorías. Se basó para ello en el número y en los tipos de variables fisiológicas que se registran. Los estudios de tipo 1 corresponden a la polisomnografía convencional o vigilada, efectuada en un laboratorio de sueño, a diferencia de los estudios de tipo 2, que son las polisomnografías no vigiladas, que pueden llevarse a cabo fuera de una unidad de sueño. En los estudios de tipo 3 se incluye la poligrafía respiratoria, portátil o no, que puede efectuarse de manera no vigilada tanto en la unidad de sueño como en el domicilio del paciente. Finalmente, los estudios de tipo 4 son registros muy simplificados, con muy pocos canales de monitorización, y en ellos se incluyen, sobre todo, la oximetría

nocturna continua y los estudios realizados mediante una cánula de presión situada en la vía aérea.

a1) Polisomnografía

Es un estudio que registra las variables neurofisiológicas y cardiorespiratorias y que se lleva a cabo en un laboratorio de sueño atendido, durante todas las horas de la noche, por un personal sanitario acreditado al efecto. Permite evaluar la cantidad y la calidad de sueño, los diferentes acontecimientos respiratorios apneicos y no apneicos que aparecen, así como la repercusión cardíaca, respiratoria y neurofisiológica de estos acontecimientos (figuras 2 y 3).

Este procedimiento debe llevarse a cabo en horario nocturno o, como alternativa, en el que sea el de sueño habitual para el sujeto. El tiempo total de registro no debe ser inferior a las 6,5 horas, de las que 180 minutos, al menos, tienen que ser de sueño efectivo para que el estudio se considere válido para su interpretación

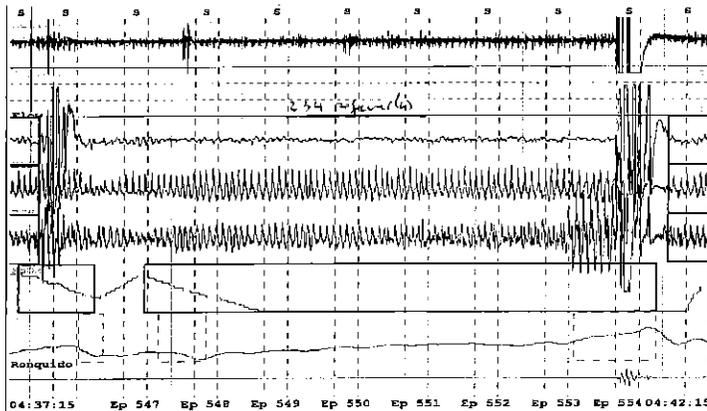


Figura 2. Registro polisomnográfico en el que se aprecia, en el canal de flujo aéreo, una apnea de 234 segundos de duración. Obsérvese como se mantienen, incluso aumentan, los movimientos respiratorios toracoabdominales (canales inmediatamente por debajo del que registra el flujo aéreo), lo que demuestra que se trata de una apnea obstructiva, y como se produce, casi simultáneamente, una marcada caída de la saturación de oxígeno de la hemoglobina (canal inmediatamente por debajo de los que registran el esfuerzo respiratorio).

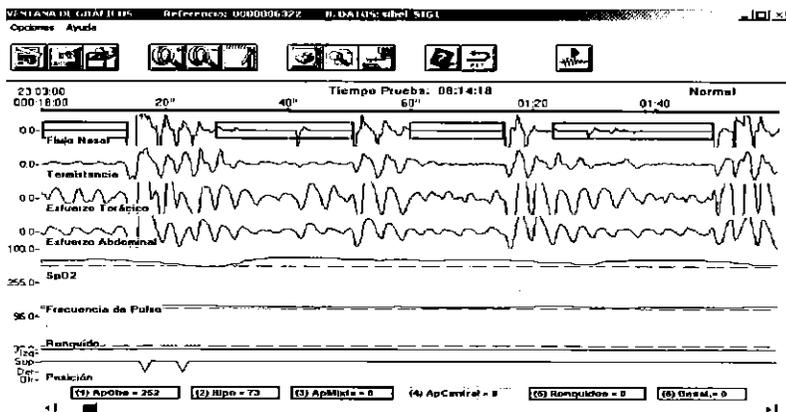


Figura 3. Registro polisomnográfico que muestra varias apneas obstructivas consecutivas, que aparecen enmarcadas en un recuadro. Obsérvese como se mantienen los movimientos toracoabdominales (esfuerzo respiratorio) y como, tras cada apnea, se produce una desaturación de oxígeno. .

El flujo respiratorio se ha medido, tradicionalmente, mediante un termistor. Este dispositivo permite una buena detección de las apneas, pero no de las hipopneas, dado su carácter cualitativo, carente de linealidad y del principio de superposición cuando se compara con un neumotacógrafo. Por este motivo, en los últimos años el termistor se ha sustituido por sistemas semicuantitativos, como las cánulas nasales conectadas a un transductor de presión. Estas cánulas también permiten el reconocimiento de los esfuerzos respiratorios asociados con los "arousals" o microdespertares (ERAM o RERA en el acrónimo anglosajón), que hasta ahora sólo podían identificarse si se registraba, mediante la correspondiente sonda, la presión intraesofágica. No obstante, las cánulas también tienen sus limitaciones, por ejemplo cuando el enfermo tiene una obstrucción nasal o cuando duerme con la boca abierta, ya que entonces el flujo se reduce considerablemente y la situación se interpreta como una hipopnea (sobrestimación del episodio).

Por ello, actualmente parece que el mejor sistema es el que combina una cánula nasal con un termistor bucal.

Los ERAM también pueden reconocerse si se registra el esfuerzo respiratorio con las bandas toracoabdominales, sin necesidad de recurrir al patrón de referencia que aporta la sonda de presión esofágica. La morfología característica que aparece en ese registro y la disminución que se aprecia en su amplitud o frecuencia -de duración superior a los 10

segundos e inferior a los 2 minutos-, ambas asociadas luego a un microdespertar o al retorno a la normalidad ("liberación"), permiten detectar dicho ERAM. No obstante, a pesar de todos los avances que se han producido en los últimos años en los programas que analizan los registros polisomnográficos, el estudio ("lectura") manual de la prueba, en períodos de 30 segundos ("épocas" o "*epochs*" en término anglosajón), sigue siendo necesario. Y ello es así porque ningún sistema automático de lectura proporciona datos absolutamente fiables.

La polisomnografía puede llevarse a cabo de otras dos formas, que pueden ser útiles en algunos casos. Además de la convencional ya descrita (registro continuado durante todas las horas de sueño nocturno de un individuo), es posible hacer, por un lado, «estudios de noche partida» ("*split night*"), que sirven para establecer el diagnóstico de la apnea del sueño en la primera mitad de la noche y para titular la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que es necesaria para el tratamiento, en la segunda mitad de esa misma noche (véase más adelante). Sin embargo, ya que en una misma noche debe lograrse que el diagnóstico y el tratamiento alcancen una cierta seguridad, este sistema suele emplearse cuando la probabilidad de la enfermedad es alta. La otra forma, además de la referida, es la polisomnografía de la siesta, que apenas se emplea ya en los laboratorios de sueño actuales. Suele reservarse para los casos en los que se sospecha una apnea del sueño grave. Y ello puesto que el registro dura sólo unas 3 horas, que deben ser suficientes para que pueda establecerse el diagnóstico. Es claro que en un período de tiempo tan corto casi siempre se subestima el IAH.

a2) Poligrafía respiratoria

La alta prevalencia de la apnea del sueño hace que no sea coste-eficaz realizar una polisomnografía a todos los enfermos en los que se sospecha la existencia de la enfermedad. Los sistemas simplificados de diagnóstico, útiles en muchos casos, abaratan los costes del estudio de este trastorno, reducen las listas de espera existentes y aumentan, con un rendimiento aceptable, la tasa de identificación de esta anomalía, aún infradiagnosticada (hasta un 75% de los individuos afectos posiblemente carece de diagnóstico). De hecho, estos sistemas cada vez se emplean más como métodos capaces de proporcionar un diagnóstico equivalente al que se obtiene mediante una polisomnografía convencional. En este sentido, la poligrafía respiratoria, que registra las variables cardíacas y respiratorias sin recoger las neurofisiológicas, es un procedimiento aceptado en el diagnóstico de la apnea del sueño. Su principal desventaja

se encuentra en que no analiza el sueño. Como consecuencia, tampoco permite saber cuál es su calidad o cantidad, ni aporta información sobre sus diferentes fases. Por ello, el número de acontecimientos que se recogen no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por el de horas de registro, lo que hace que se subestime la gravedad de la enfermedad.

La poligrafía respiratoria es una técnica adecuada para el estudio de los sujetos en los que la probabilidad clínica de un SAHS es media o alta, ya que en estos casos puede establecerse el diagnóstico y el tratamiento con un nivel de concordancia suficiente con los resultados de la prueba estándar, que es la polisomnografía. Sólo cuando la probabilidad clínica pretest es media o alta y el resultado de la poligrafía es negativo debe indicarse una polisomnografía.

La posibilidad de llevar a cabo poligrafías respiratorias en el domicilio del paciente ha hecho que se avance mucho en la optimización de los recursos disponibles. Cuando se efectúa un registro domiciliario, el enfermo debe anotar algunos datos referentes a cómo ha transcurrido la noche en su casa, lo que luego ayuda mucho en la interpretación del estudio. Los más importantes son la hora a la que se acostó y a la que, aproximadamente, se durmió, las veces que se desveló por la noche y cuánto tiempo cada una de esas veces, la hora a la que se despertó y se levantó de la cama, y cualquier otra información que crea interesante al respecto.

La poligrafía respiratoria domiciliaria aplicada al diagnóstico de la apnea del sueño se ha comparado a la polisomnografía en varios estudios con el diseño de "no inferioridad". En estos trabajos se han conseguido resultados positivos, al menos en los individuos con una alta probabilidad pretest de padecer una enfermedad moderada o grave, lo que sugiere que la poligrafía respiratoria domiciliaria es una opción posible y que es equivalente, desde un punto de vista diagnóstico, a la polisomnografía, con una concordancia superior al 80%. En general, un IAH que está por encima de 10 o 15 mediante una poligrafía respiratoria sirve como punto de corte específico para confirmar el diagnóstico de una apnea del sueño. Sin embargo, cuando se trata de tomar una decisión terapéutica, el acuerdo de la poligrafía con la polisomnografía es bueno cuando el valor del IAH supera el valor de 30.

Una de las ventajas de la poligrafía respiratoria es el ahorro económico que ofrece cuando se compara con la polisomnografía, ya que

la realización del estudio no requiere de la supervisión directa por un técnico durante las horas de sueño del sujeto. Por otro lado, los registros de sueño domiciliarios pueden ser más cómodos para los enfermos y simular mejor el sueño real de cada noche, ya que se efectúan en el entorno propio y habitual del individuo.

El análisis de los resultados de una poligrafía respiratoria -como el de los obtenidos mediante una polisomnografía- debe hacerse, tanto automática como manualmente, valorando en ambos casos los aspectos que se describen a continuación.

*** El tiempo total del registro, como denominador común de todos los índices a calcular.

*** Los acontecimientos respiratorios que aparecen, como el número de apneas, de hipopneas y de limitaciones al flujo aéreo, permitiendo así el cálculo del índice de apneas (IA), el índice de hipopneas (IH), el índice de apneas e hipopneas (IAH) y el índice de alteraciones respiratorias por hora de registro (IAR), que en la terminología anglosajona se corresponde, como antes se ha señalado, con el acrónimo RDI ("*Respiratory disturbance index*").

*** La clasificación de los acontecimientos respiratorios, lo que se logra con el análisis del patrón de movimiento de las bandas toracoabdominales, cuando desaparece o se reduce el flujo oronasal. De este modo es posible distinguir entre eventos obstructivos -cuando se mantienen los movimientos toracoabdominales-, eventos centrales -cuando no existen o disminuyen tales movimientos- y eventos mixtos -cuando cesan esos movimientos al principio del evento respiratorio y se reanudan luego al finalizar el mismo-. En realidad, cuando más de un 50% de los acontecimientos es de naturaleza obstructiva o mixta y existen síntomas concordantes, puede clasificarse la apnea del sueño como esencialmente obstructiva, en contraposición a la modalidad central, mucho más rara. Por el contrario, cuando más del 50% de los eventos es de tipo central la apnea del sueño se cataloga como central (mucho más rara y con peculiaridades diferentes a lo expuesto hasta ahora).

*** Los datos procedentes de la oximetría nocturna son esencialmente los siguientes: saturación de oxígeno basal, saturación de oxígeno promedio del estudio de sueño, saturación de oxígeno mínima alcanzada durante el estudio, porcentaje de tiempo del estudio en el que la saturación de oxígeno ha sido menor del 90% (CT90%) e índice de desaturaciones por hora o, también llamado, índice de hipoxia intermitente (número de caídas

de la saturación de oxígeno, en un porcentaje previamente establecido, dividido por el número de horas del registro). En general, el índice de desaturaciones por hora (ODI) que más se utiliza es el que considera las caídas de la saturación que son del 3% o superiores, aunque también puede definirse un ODI referido al 4%, el 5% o cualquier otro porcentaje, según cuál sea el descenso de la saturación que se desee tener en cuenta. En un contexto clínico adecuado se estima que las desaturaciones son leves cuando el CT90% es menor del 5% y graves cuando supera el 25%.

*** Los acontecimientos cardíacos, entre los que cabe recoger la frecuencia cardíaca máxima y mínima, y las bradi o taquiarritmias (cambios en la frecuencia de, como mínimo, 10 sístoles/minuto con respecto a la situación anterior).

*** Los datos procedentes de otros registros, como los ronquidos (número de ronquidos por hora de registro e intensidad media de los mismos) y la posición corporal que adopta el individuo durante el sueño (circunstancia que sirve de ayuda para ver el efecto que la postura tiene sobre los eventos respiratorios).

a3) Métodos diagnósticos complementarios

La oximetría nocturna se ha empleado como método para establecer la prioridad de los enfermos que están en las listas de espera y para orientar el diagnóstico (escrutinio). Sin embargo, aunque puede sugerir la existencia de apneas e hipoapneas, no permite distinguir entre acontecimientos centrales u obstructivos ni sirve para identificar los eventos que cursan sin desaturación alguna (figura 4). Por tanto, su utilidad es limitada y no sirve como método diagnóstico único. En los últimos años han aparecido dispositivos, denominados "supersimplificados" (o de tipo 4), que se basan en la medición del flujo aéreo con una cánula de presión y además, a veces, en el registro de una oximetría percutánea (sistemas monocanal o bicanal, respectivamente). Son sistemas sencillos que tratan de aportar métodos diagnósticos que puedan emplearse en el domicilio del enfermo y manejarse, incluso, por personal sanitario no experto. No obstante, aún no se dispone de un cuerpo de evidencia y validación suficiente como para garantizar en qué circunstancias y en qué tipo de pacientes deben aplicarse estos dispositivos.

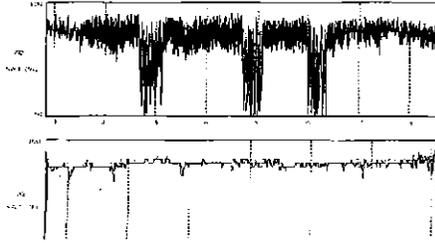


Figura 4. Registro oximétrico nocturno en un enfermo con una apnea del sueño (arriba) y en un individuo normal (abajo). Obsérvense, para el primero, las profundas desaturaciones (la saturación mínima llega hasta el 42%), el tiempo de sueño que transcurre con una saturación inferior al 90% (un 67% del total del estudio nocturno) y el elevado número de desaturaciones (438 en toda la noche). Las desaturaciones se agrupan o son más intensas en los períodos de tiempo que coinciden con las fases REM del sueño. Compárese con el registro oximétrico normal, en el que prácticamente no existen desaturaciones y en el que toda la curva está situada por encima del 90% de saturación de oxígeno. En abscisas se indican las horas de la noche durante las que se obtuvo el registro poligráfico.

Es probable que el estudio de los enfermos que padecen una apnea del sueño pueda mejorarse con la integración de unidades de sueño de referencia y trabajando coordinadamente con equipos de atención primaria o con laboratorios de sueño que no sean de referencia. En el momento actual tendría que ser posible el establecimiento de redes basadas en sistemas simplificados (de tipo 3 y 4) y en polisomnografías, con lo que se facilitaría que el flujo de enfermos fuera el correcto y que cada nivel asistencial tuviera una adecuada implicación en la sospecha, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad. Y todo ello con una buena relación entre el coste y la efectividad.

b) Algoritmo diagnóstico

El médico de familia tiene un papel fundamental en el diagnóstico de sospecha de la apnea del sueño y en la valoración de la evolución de la enfermedad y del cumplimiento terapéutico de los pacientes. La existencia de una apnea del sueño debe sospecharse ante una historia de ronquidos, hipersomnia y pausas de apnea observadas por el compañero de cama. Habitualmente se trata de un varón obeso de edad madura, que refiere estos síntomas desde años atrás. La familia quizás, hasta entonces, los había interpretado como la consecuencia del envejecimiento y del progresivo aumento de peso sufrido por el sujeto. En los casos graves es frecuente que se asocie alguna enfermedad cardio o cerebrovascular, o

que se observen factores predisponentes, como una hipertrofia adenoamigdalar, una retrognatia, una micrognatia u otras causas de estrechez de la vía aérea superior. Ante estos hallazgos la derivación del individuo a una unidad respiratoria del sueño puede ser dos tipos:

*** Preferente, si la somnolencia diurna excesiva se asocia con enfermedades cardio-cerebrovasculares, como una hipertensión arterial no controlada, una cardiopatía isquémica, un accidente cerebrovascular reciente o una profesión de riesgo (conductores profesionales, trabajadores con maquinaria peli-grosa o que actúan a grandes alturas). En el caso de las profesiones de riesgo debe procederse a dar de baja al sujeto hasta que pueda completarse su diagnóstico y tratamiento.

*** Normal, si la sospecha del SAHS no se acompaña de ninguna de las circunstancias anteriormente referidas.

Por el contrario, no deben remitirse para su estudio los roncadores, obesos o hipertensos que no refieren otras manifestaciones clínicas que sugieran la enfermedad. En la unidad respiratoria del sueño puede plantearse una estrategia diagnóstica bien estudiada y concreta. Por ejemplo, si se sospecha la existencia de otro trastorno respiratorio del sueño distinto a una apnea del sueño o bien están presentes enfermedades concomitantes significativas, como una insuficiencia cardíaca, un ictus cerebrovascular, un síndrome de hipoventilación alveolar, un trastorno neuropsiquiátrico o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la evaluación debe iniciarse mediante una polisomnografía. Tras llevarla a cabo pueden hacerse otros estudios de sueño complementarios o, si fuera el caso, poner en marcha la actitud terapéutica más oportuna.

Si, por el contrario, se sospecha que sólo existe una apnea del sueño, sin alteraciones concomitantes como las descritas, debe tenerse en cuenta la probabilidad clínica pretest de padecer la enfermedad. Si esta probabilidad es baja en un individuo roncador que tiene pausas nocturnas de apnea, pero que no tiene una somnolencia diurna excesiva (test de Epworth inferior a 12), ni comorbilidad cardio o cerebrovascular alguna, ni tampoco una profesión de riesgo o una obesidad manifiesta, debe realizarse una polisomnografía. Ésta ha de servir para descartar o confirmar, definitivamente, la presencia de una apnea del sueño. Si la polisomnografía es negativa, debe evaluarse la situación clínica del paciente y, en este sentido, recomendarle medidas generales, como dormir en decúbito lateral, perder peso, mantener una buena higiene del sueño,

controlar los factores de riesgo existentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo) y no tomar fármacos sedantes del sistema nervioso central ni bebidas alcohólicas, especialmente en las horas previas a acostarse. Por el contrario, si la polisomnografía es positiva y el contexto clínico es el apropiado, puede hacerse una evaluación terapéutica con una CPAP de forma individualizada u otros tratamientos (véase más adelante).

Si la probabilidad pretest de tener una apnea del sueño es media puede valorarse, en función de los recursos disponibles y de la envergadura de la lista de espera, la indicación de una polisomnografía o de una poligrafía respiratoria. Si esta última es negativa, debe efectuarse una polisomnografía para descartar o confirmar, definitivamente, la existencia de una enfermedad subsidiaria de tratamiento. Por último, si la probabilidad pretest es alta y el enfermo refiere unas manifestaciones clínicas floridas, con o sin una comorbilidad cardio o cerebrovascular o una obesidad acompañantes, el estudio puede iniciarse con una poligrafía respiratoria, preferentemente domiciliaria. Si resulta negativa, debe efectuarse una polisomnografía.

En el momento actual no se ha llegado aún a un acuerdo sobre cuál es el punto de corte del IAH, en un registro poligráfico respiratorio, que permite establecer el diagnóstico de una apnea del sueño. No obstante, debe considerarse que existe y se padece cuando el IAH alcanza o supera la cifra de 10.

8. Diagnóstico diferencial

Algunas exploraciones complementarias ayudan a descartar enfermedades que cursan con síntomas o signos similares a los de la apnea del sueño. Algunas de estas pruebas pueden ayudar, asimismo, a valorar el estado general del paciente y las posibles repercusiones de la enfermedad sobre su salud.

El diagnóstico diferencial de la apnea del sueño debe establecerse con todas las enfermedades y trastornos que producen una somnolencia diurna excesiva, uno de los síntomas fundamentales del SAHS (tabla 7).

9. Complicaciones

La apnea del sueño es una enfermedad de especial relevancia no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones que pueden producirse si no se trata adecuadamente (tabla 8).

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de la apnea del sueño

a) Con trastornos que cursan con una hipersomnia, somnolencia diurna excesiva o fatigabilidad en vigilia inexplicable

*** Por hipoventilación alveolar

- síndrome de la apnea central del sueño
- síndrome de hipoventilación alveolar central
- síndrome de obesidad e hipoventilación
- síndrome de Pickwick
- miopatías

*** Por trastornos neuropsiquiátricos

- narcolepsia
- mioclonias nocturnas

*** Por mala higiene del sueño

- insomnio
- retraso excesivo en acostarse
- abuso de hipnóticos u otros fármacos depresores del sistema nervioso central
- alcoholismo
- alteraciones en el ritmo circadiano del sueño

*** Por motivos multifactoriales

- hipotiroidismo
- disomnias y parasomnias

b) Con trastornos que cursan con disnea o "ahogos" nocturnos

*** Insuficiencia cardíaca

*** Estenosis mitral

*** Asma bronquial

*** Reflujo gastroesofágico

c) Con trastornos que cursan con una actividad motora nocturna excesiva

- *** Síndrome de las piernas inquietas
- *** Mioclonias nocturnas
- *** Epilepsia nocturna.

Tabla 8. Complicaciones más frecuentemente relacionadas con la apnea del sueño

- Síndromes psiquiátricos
- Accidentes laborales y de tráfico
- Hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria y "cor pulmonale" crónico
- Hipoventilación alveolar crónica
- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Arritmias cardíacas
- Muerte súbita
- Accidentes cerebrovasculares

Se ha demostrado que en los sujetos no diagnosticados se duplica, en comparación con los individuos diagnosticados y tratados, el consumo de recursos sanitarios, por lo que la enfermedad se constituye en un verdadero problema de salud pública. La apnea del sueño se asocia con un importante deterioro en la calidad de vida y un mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico (entre 7 y 10 veces más), laborales y domésticos. No obstante, el impacto concreto que la somnolencia diurna excesiva tiene sobre la accidentalidad no se conoce con certeza, ya que es posible que influya al respecto algún otro factor que aún no ha sabido valorarse. Por el contrario, la existencia de un IAH por encima de 15 sí se ha relacionado con la posibilidad de sufrir accidentes, de tal forma que el tratamiento de la apnea del sueño disminuye claramente la siniestralidad de los enfermos que lo padecen.

Diversos estudios poblacionales y clínicos efectuados con grandes muestras de población han demostrado, inequívocamente, que existe una asociación directa entre el IAH y la hipertensión arterial. Algo similar ocurre con otras enfermedades, como la cardiopatía isquémica, la mortalidad

coronaria, las arritmias cardíacas (por ejemplo, la fibrilación auricular), la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar y los accidentes cerebrovasculares. Además, los sujetos que tienen una apnea del sueño sufren una diabetes mellitus o tienen una resistencia a la insulina con una frecuencia mayor que la que se observa en la población general, lo que se ha puesto en relación con la privación del sueño y la hiperactividad simpaticomimética que son propias de la enfermedad. Del mismo modo, también se ha observado una mayor prevalencia del reflujo gastroesofágico, que se detecta hasta en un 70% de los casos. Las elevadas presiones intratorácicas que se producen durante las apneas favorecen los episodios de reflujo nocturno, que a su vez llevan a la aparición de "arousals" o microdespertares. La relación de la apnea del sueño con la incidencia del cáncer es motivo de controversia y objeto de numerosos estudios, que no han hecho más que iniciarse en la actualidad.

Debe tenerse en cuenta, además, que los pacientes con una apnea del sueño que se someten a una intervención quirúrgica con anestesia general tienen un riesgo de complicaciones perioperatorias mayor que el que se observa en los sujetos que no padecen dicho trastorno. En este sentido, la aplicación de una CPAP nasal tras la extubación y la colocación del individuo en una posición semisentada son recomendaciones que han de hacerse, en estos casos, en el periodo postoperatorio inmediato.

10. Evolución y pronóstico

No hay muchos datos sobre la historia natural de la apnea del sueño. Parece que a medida que evoluciona la enfermedad aumenta el IAH, sobre todo en los individuos obesos y en los que son roncadores habituales. Se ha sugerido que el ronquido y los colapsos repetidos de la vía aérea contribuyen a "edematizar" los tejidos blandos de la faringe, favoreciendo aún más el cierre de la luz del tracto respiratorio superior. Asimismo, parece que el traumatismo vibratorio que ocasiona el ronquido empeora la enfermedad, provocando una miopatía, modificaciones estructurales en las fibras de la musculatura dilatadora de la faringe y alteraciones en la pared de los vasos del cuello (por ejemplo, la carótida).

La tasa de mortalidad de la apnea del sueño, con independencia de las enfermedades a las que pueda asociarse, es mayor que la de la población general, sobre todo por la aparición de complicaciones cardiovasculares. La mayoría de estas muertes ocurre durante el sueño

(55% de los casos). Este exceso de mortalidad se reduce de manera significativa cuando se instaure el tratamiento con una CPAP.

Los trastornos respiratorios del sueño aumentan su frecuencia, casi linealmente, con la edad, lo que puede deberse tanto a que el envejecimiento incrementa la colapsabilidad de la vía aérea como a que la prevalencia de la apnea del sueño se eleva a medida que se cumplen años. Sin embargo, es probable que en los individuos de edad avanzada esta enfermedad no sea igual que la que aparece en los adultos de edad media. Tal es así que en las personas mayores no está claro, como ya se ha señalado, qué cifra de IAH es patológica, en qué ocasiones debe indicarse el tratamiento con una CPAP o si éste evita las complicaciones o disminuye la mortalidad.

11. Tratamiento

El tratamiento de la apnea del sueño tiene como objetivos resolver las manifestaciones clínicas existentes, mejorar al máximo la calidad del sueño normalizar el IAH, corregir las desaturaciones nocturnas de oxígeno, disminuir todo lo posible la incidencia de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, y evitar los accidentes laborales y de tráfico. La enfermedad debe tener un abordaje terapéutico pluridisciplinar, por lo que en algún momento de la evolución natural de este trastorno se requiere, una vez decidido e iniciado el tratamiento por el neumólogo, la colaboración de diferentes especialistas y profesionales sanitarios.

El primer paso son las medidas generales higiénico-dietéticas, que han de recomendarse en todos los casos. Sin embargo, el pilar terapéutico fundamental es la CPAP ("*Continuous positive airway pressure*"), que es el tratamiento de elección en la mayoría de las ocasiones. En una segunda línea terapéutica están los dispositivos de avance mandibular, la cirugía otorrinolaringológica y, rara vez, algunos fármacos.

a) Medidas generales higiénico-dietéticas

Deben recomendarse a todos los sujetos al objeto de corregir o, al menos, mejorar los factores de riesgo que favorecen o agravan la apnea del sueño. En concreto, conviene insistir en los aspectos que se enumeran a continuación.

La obesidad (IMC superior a 30 kg/m²) es el factor de riesgo que con más fuerza y frecuencia se asocia con esta enfermedad. La pérdida de peso disminuye la grasa existente en el cuello, con lo que aumenta el

calibre de la vía aérea superior y se alivia el colapso de la luz faríngea que se produce durante la inspiración mientras se duerme. Se reduce así el IAH y el número de desaturaciones nocturnas de oxígeno, con lo que mejoran las manifestaciones clínicas. La disminución de sólo un 5% a 10% en el peso disminuye el IAH y mejora los síntomas. Sin embargo, son pocos las personas que realmente consiguen rebajar su peso. En la apnea del sueño grave que se asocia con una obesidad mórbida (IMC mayor de 40 kg/m²) y en la obesidad mórbida extrema (IMC mayor de 50 kg/m²) debe hacerse un tratamiento multidisciplinar y contemplar la posibilidad de la cirugía bariátrica. Es muy importante tener un cuidado especial, como se ha señalado antes, con la inducción anestésica y, incluso más, durante el periodo postquirúrgico inmediato.

El tabaquismo hace que aumente el riesgo de padecer una roncopatía (a veces sólo benigna), pero agrava bastante, sin duda, la intensidad de la apnea del sueño, dada la inflamación que el tabaco ocasiona en la vía aérea superior. Asimismo, cómo se ha puesto de manifiesto por nuestro grupo, aumenta la frecuencia y la profundidad de las desaturaciones nocturnas. Es habitual, incluso, que la saturación basal de oxígeno de partida (en vigilia) sea baja, lo que explica bien, dada la forma sigmoidea de la curva de saturación de la hemoglobina, el porqué de las intensas desaturaciones que se producen con el sueño en estos casos. El abandono del tabaco disminuye el ronquido y los síntomas de la apnea del sueño, aunque hay que vigilar la ganancia de peso que puede producirse tras este abandono. La ingesta de alcohol, especialmente por la tarde y antes de acostarse, debe proibirse en todos los sujetos que padecen esta enfermedad, ya que aumenta el riesgo de accidentes si se permanece en vigilia (conductores profesionales), altera la función de la musculatura faríngea y deprime la respuesta ventilatoria del sistema nervioso central a estímulos como la hipoxia o la hipercapnia.

Algunos fármacos, como las benzodiazepinas, los barbitúricos, los bloqueantes β -adrenérgicos y cualquier otro con efectos sobre el sistema nervioso central, pueden agravar la apnea del sueño. Las benzodiazepinas disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, por lo que deben evitarse en estos pacientes. Si fuera imprescindible la toma de inductores del sueño, deben recetarse agentes hipnóticos no benzodiazepínicos, como el zolpidem o la zoplicona, preferiblemente en dosis bajas.

El mantenimiento de una buena higiene del sueño es fundamental. Conservar unos hábitos de sueño adecuados y cuidar los horarios

nocturnos es esencial. La privación del sueño -principal causa de la somnolencia diurna- reduce el tono muscular de la vía aérea superior y aumenta la colapsabilidad faríngea, estableciéndose así un nocivo círculo vicioso. La posición corporal que se adopta mientras se duerme también es muy importante. En ocasiones, los acontecimientos respiratorios predominan en decúbito supino (apneas posicionales).

En efecto, en esa posición es mayor la colapsabilidad de la vía aérea superior, ya que las estructuras blandas del cuello tienden a caer hacia atrás por acción de la gravedad y, con ello, reducen la luz de la orofaringe. Si este fenómeno se observa en el registro poligráfico, debe recomendarse la elevación de la cabecera de la cama unos 30° o dormir en decúbito lateral. Al respecto se han sugerido varias posibilidades y la utilización de recursos mecánicos diversos.

Algunas alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, obesidad mórbida, etc.) favorecen la aparición de una apnea del sueño. En todas esas alteraciones aumentan los tejidos blandos en la faringe, pueden producirse anomalías en la estructura facial ósea y se modifica la distribución de la grasa cervical y de la vía aérea superior. Por ello, la presencia de estos trastornos debe descartarse en todos los casos y, si es preciso, poner en marcha el tratamiento específico que se necesaria.

La obstrucción nasal u orofaríngea se observa hasta en un 60% de los pacientes que padecen una apnea del sueño. Esta obstrucción se asocia con una peor calidad del sueño y con una mala "adherencia" al uso de la CPAP, por lo que en estos individuos debe valorarse los beneficios que pueden derivarse del uso de antihistamínicos o de esteroides tópicos, así como de una eventual intervención quirúrgica cuando esté indicada por las anomalías existentes.

b) Presión positiva continua en la vía aérea

La CPAP, introducida por Sullivan en 1981, sigue siendo hoy en día el tratamiento de elección de la apnea del sueño. Su eficacia y su efectividad superan a las ventajas que puede ofrecer por cualquier otro tratamiento. Sólo si falla o no se tolera debe optarse por otras medidas terapéuticas, ya de segunda línea, como son los dispositivos de avance mandibular (prótesis mandibulares nocturnas) o las intervenciones quirúrgicas, siempre junto con las medidas generales higiénico-dietéticas antes enunciadas.

El aparato que proporciona la presión positiva continua a la vía aérea (CPAP) es un compresor de aire o turbina que genera un chorro de aire a presión (presión positiva).

La presión se transmite al tracto respiratorio mediante una mascarilla nasal u oronasal, que se fija al macizo facial superior, enmarcando la nariz (alguna vez la boca y la nariz) con unos arneses o cinchas (figuras 5 y 6).

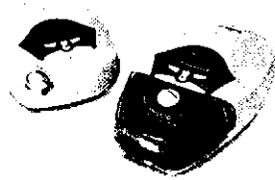


Figura 5. Dos equipos actuales capaces de suministrar una presión positiva continua en la vía aérea y, por tanto, de uso habitual en los enfermos con una apnea del sueño.

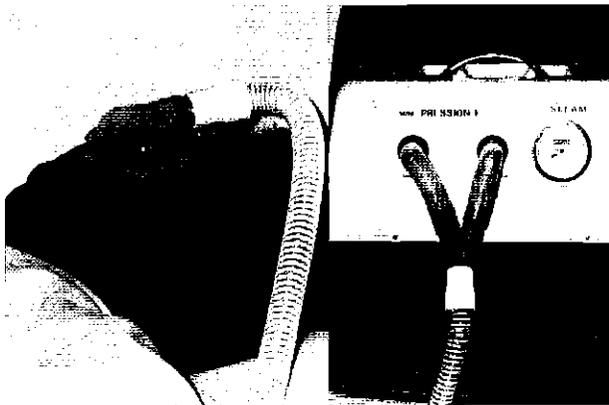


Figura 6. Equipo de presión positiva en la vía aérea (CPAP) colocado en un enfermo diagnosticado de apnea obstructiva del sueño. Obsérvese la mascarilla nasal, la tubuladura y el sistema de fijación (cinchas).

De este modo la CPAP, al crear una «cuña» o «férula» neumática (figuras 7 y 8), aumenta el diámetro frontal (izquierda a derecha) de la vía aérea superior e impide el colapso de la orofaringe durante el sueño. El sistema tiene una válvula espiratoria que impide la reinhalación del anhídrido carbónico.

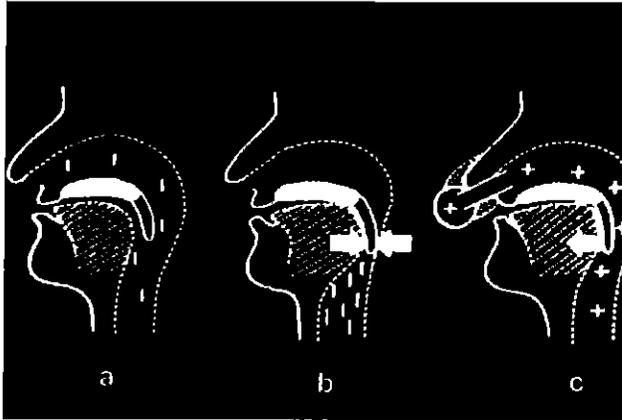
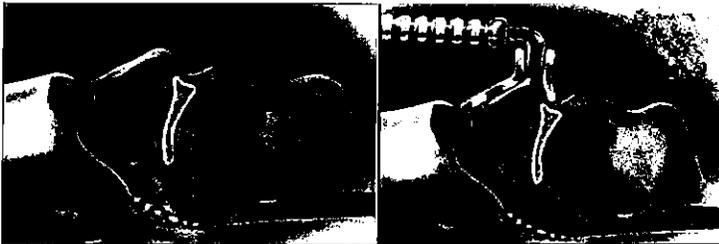


Figura 7. Esquema del mecanismo de acción de la presión positiva en la vía aérea en un enfermo con una apnea del sueño. Obsérvese como la respiración es normal cuando el sujeto está despierto (a), como se cierra la vía aérea superior, por la presión negativa que se crea en la faringe con ocasión de la inspiración cuando el sujeto está dormido (b) y como dicha vía se mantiene abierta gracias a la presión positiva que se introduce por el equipo compresor, lo que ha dado en llamarse “cuña neumática” (c).



**Colapso orofaríngeo:
apnea**

**Efecto de la CPAP:
apertura de la orofaringe**

Figura 8. Imagen que muestra como se obstruye la orofaringe durante la inspiración (apnea) en un enfermo afecto de una apnea del sueño y como esa oclusión o colapso se evita cuando se aplica una presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Desde un punto de vista fisiopatológico la CPAP evita las apneas, las hipopneas, los ERAM, los ronquidos y las desaturaciones de oxígeno, y restablece la ventilación y la oxigenación nocturnas del enfermo (figura 9).

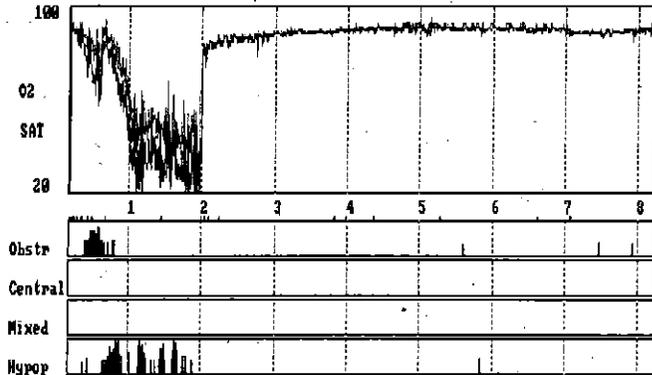


Figura 9. Curva de presión en la mascarilla de un equipo de presión positiva continua en la vía aérea (arriba: CPAP), registro de las apneas e hipopneas nocturnas (centro: cada barra representa una apnea) y curva oximétrica nocturna (abajo: %O₂) en un enfermo con una apnea del sueño en el que se está realizando la titulación de la CPAP. Obsérvese cómo desaparecen prácticamente todas las apneas al alcanzarse una presión de 6 cm de agua y como ello coincide con la normalización del registro oximétrico, que se sitúa entonces por encima del 90% de saturación de oxígeno. En abscisas se indican las horas de la noche durante las que se obtuvo el registro poligráfico.

Además, hace que desaparezcan los microdespertares o “arousals” y que disminuya la activación simpática, recuperándose así la arquitectura y la calidad del sueño. En resumen, los beneficios que aporta la CPAP son, esencialmente, los siguientes:

- *** Alivio sintomático (somnolencia diurna excesiva, trastornos cognitivos, cansancio matutino, etc.).
- *** Mejoría de la calidad de vida.
- *** Reducción del riesgo de accidentes de tráfico, laborales y domésticos.
- *** Disminución del riesgo de complicaciones sistémicas.
- *** Descenso o normalización de la presión arterial en un porcentaje importante de sujetos hipertensos, que es más evidente cuantas más horas se use la CPAP.
- *** Normalización de los trastornos gasométricos de la apnea del sueño que cursa con hipercapnia y en los pacientes que tienen un síndrome de solapamiento (con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC);

es ésta una situación bastante habitual, cuya prevalencia oscila alrededor de un 15-20%, dada la frecuencia de ambos trastornos y que también ha sido motivo de estudio por nuestro grupo.

*** Regulación o modificación, en bastantes casos, de la secreción de hormonas relacionadas con la obesidad y el mantenimiento del peso corporal, como la del crecimiento (GH o STH), la natriurética, la antiidiurética, la testosterona, el cortisol, la adiponectina, la leptina, la adipocina, etc.

*** Reducción de los costes que acarrea la apnea del sueño cuando no se trata.

Actualmente hay acuerdo en que hay que aplicar una CPAP en los individuos que padecen una apnea del sueño moderada o grave, que cursa con manifestaciones clínicas floridas o que tiene anomalías asociadas significativas. Sin embargo, este acuerdo es menos unánime cuando se trata de los pacientes que no tienen síntomas, con independencia de cuál sea su IAH. En realidad, la decisión terapéutica debe basarse, para ser correcta, en los datos clínicos, la comorbilidad existente y los resultados del estudio del sueño que se ha realizado (IAH, desaturaciones de oxígeno, etc.).

El grupo español de sueño antes mencionado ha propuesto, con ocasión de su última normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento de la apnea del sueño, un algoritmo terapéutico basado en los hallazgos que acaban de comentarse. Las medidas generales deben recomendarse en todos los enfermos que padecen la enfermedad. Si el IAH es mayor de 30 (trastorno grave) o si el IAH es superior a 5 y menor de 30 (trastorno leve o moderado) y, además, cursa con síntomas floridos o con comorbilidades significativas, existe evidencia suficiente como para indicar, como tratamiento de primera elección, la CPAP. En los individuos no sintomáticos o sin comorbilidad cardio o cerebrovascular y con un IAH superior a 5 y menor de 30 deben considerarse otras opciones terapéuticas, además de ser obligado el seguimiento clínico.

La CPAP no está exenta de efectos secundarios. Es un dispositivo que hay que usar a diario y que muchas veces no es cómodo para el individuo. Por ello es necesario explicarle bien en qué consiste la enfermedad y qué se pretende con la CPAP. Asimismo, instruirle correctamente acerca de la forma de manejar el equipo. Sólo así puede conseguirse que el cumplimiento terapéutico sea el adecuado (recomendable más de 4 horas, como media, cada noche), minimizando el

rechazo y la intolerancia al equipo. La primera vez que se aplica debe probarse *in situ* tanto el dispositivo y la mascarilla, como las tubuladuras, las cinchas y la rampa de presión. Estas explicaciones no evitan los efectos secundarios, pero ayudan a afrontarlos y a disminuir la ansiedad del sujeto. Los efectos secundarios de la CPAP son bastante frecuentes, ya que aparecen hasta en un 60% de los casos. Sin embargo, casi siempre son leves y subsanables. La mayoría de las veces se observan en las primeras semanas del tratamiento. Los más comunes son los que se enumeran a continuación.

*** Congestión u obstrucción nasal. Es con mucho el más habitual. Se debe a la inflamación y la sequedad que produce el aire a presión lanzado por el equipo de CPAP contra la mucosa nasal. Suele responder a los esteroides tópicos, los antihistamínicos y los vasoconstrictores locales.

*** Epistaxis. Se origina por la sequedad nasal que ocasiona la CPAP. La prescripción de un humidificador interpuesto en las tubuladuras del sistema y las instilaciones de suero salino suelen ser suficientes. En caso contrario conviene que el enfermo sea valorado por un otorrinolaringólogo.

*** Sequedad faríngea. Si no cede espontáneamente cabe intercalar, como en el caso anterior, un humidificador frío o caliente en el sistema.

*** Dermatitis intercalilar por la mascarilla. Suele ser pasajera y remite al endurecerse la piel en los puntos de apoyo de la mascarilla. No obstante, en ocasiones requiere la utilización de geles, pomadas, almohadillados, cambios de mascarilla, etc.

*** Conjuntivitis o sequedad ocular. Se produce por el chorro de aire que escapa de la mascarilla por alguna fuga y choca contra el globo ocular. Suele mejorar si se ajustan adecuadamente los arneses de la mascarilla o se escoge otro modelo más adecuado a la morfología facial del enfermo.

*** Presión de CPAP inadecuada, tanto por defecto como por exceso. Algunos individuos no pueden adaptarse a la presión de la CPAP que se ha establecido. Posibles soluciones son hacer una titulación de la presión correcta o el establecer una rampa de presión en la CPAP, de manera que se proporcionen presiones más bajas durante los primeros minutos del tratamiento cada noche. Esa presión va luego aumentando, mientras se instaura el sueño, para conseguir así una acomodación progresiva.

Otros efectos secundarios debidos a la CPAP, aunque menos habituales que los anteriores, son los que se refieren a continuación.

*** Cefaleas. Suelen ser pasajeras, aunque a veces es necesario recurrir transitoriamente a algún analgésico.

*** Intolerancia al ruido del aparato. En todos los casos debe procurarse que exista la máxima separación entre el aparato y la cabecera de la cama. A veces se requiere la utilización de tubuladuras especialmente largas que permitan aumentar esa distancia.

*** Frío facial. La CPAP recoge el aire de la habitación, por lo que, si la temperatura ambiental es baja, el sujeto puede sentir frío. La solución puede estar en acondicionar la temperatura local o en intercalar un sistema de calentamiento y humidificación del aire que va a la nariz.

*** Insomnio. Sólo suele observarse al inicio del tratamiento, hasta que el paciente se acomoda al equipo. Buscar una adaptación progresiva, con presiones más bajas, es mejor que usar, aunque sea de modo ocasional, fármacos benzodiazepínicos.

*** Aerofagia. Es poco frecuente y desaparece con el tiempo, una vez que el individuo se adapta a la máquina.

*** Aumento de la presión intraocular. Es excepcional, aunque se han hecho algunas referencias al respecto en la literatura.

*** Claustrofobia. También es muy poco habitual y suele remitir con el tiempo.

Efectos más graves, pero excepcionales, son el neumotórax, el neumomediastino, el enfisema subcutáneo y el neumocéfalo, todos ellos provocados por el barotrauma, así como la insuficiencia cardíaca, el agravamiento de un glaucoma existente y el vértigo.

La titulación de la CPAP es el procedimiento por el que se determina la presión que resulta óptima para cada paciente. En definitiva, se trata de saber cuál es la presión mínima necesaria para evitar que aparezcan acontecimientos respiratorios nocturnos, para que se normalice la arquitectura del sueño y para que se alivien las manifestaciones clínicas existentes, todo ello con los mínimos efectos secundarios. Para efectuar esta titulación pueden utilizarse diferentes métodos.

a) Titulación con una polisomnografía convencional. Es el procedimiento clásico. Su principal inconveniente se encuentra en el consumo de recursos que conlleva, lo que ha llevado a que se haya recurrido a otros métodos alternativos más sencillos. El procedimiento se

basa en la realización de una polisomnografía con la CPAP en funcionamiento. Si en el registro aparecen apneas o hipopneas debe incrementarse progresivamente la presión (1 cm de H₂O cada 5 minutos) hasta que se normalice la respiración y la arquitectura del sueño, cualquiera que sea la postura y la fase del sueño del enfermo. Posteriormente, ante trastornos más sutiles, como los ERAM o los ronquidos, el aumento de la presión debe hacerse más lentamente (1 cm de H₂O cada 10 minutos). Una vez encontrada la presión adecuada para el enfermo, ha de observarse su evolución durante 15-30 minutos, al objeto de comprobar la validez de la presión que se ha fijado como óptima. Una vez estabilizada la respiración durante unas horas, debe reducirse la presión de manera progresiva, hasta que de nuevo aparezcan los trastornos del sueño ("eventos"). En este descenso, justo la presión inmediatamente anterior al comienzo de tales "eventos", es la presión óptima que debe prescribirse. La histéresis propia de la vía aérea superior obliga a que la titulación de la presión deba fijarse una vez que se ha completado el descenso descrito.

b) Titulación con una poligrafía respiratoria. El procedimiento que debe seguirse es similar al descrito en el apartado anterior. Los resultados que se consiguen son aceptables. Sin embargo, la introducción de las denominadas auto-CPAP y el empleo en el domicilio del paciente de estos equipos ha hecho que dicho método haya caído en desuso, cómo se expone más abajo.

c) Titulación polisomnográfica en una noche partida ("*split-night*"). Cómo se mencionó anteriormente, se realiza con una polisomnografía convencional, de tal forma que la primera parte de la noche sirve para establecer el diagnóstico y la segunda, si éste se confirma, se usa para titular la presión de la CPAP que es más adecuada para el enfermo. La primera parte del registro debe recoger, al menos, 120 minutos de sueño. La segunda debe incluir fases de sueño REM y no REM, así como momentos en los que el individuo duerma en decúbito supino. Este método apenas se usa por la limitación de tiempos a los que obliga, tanto en la fase de diagnóstico (primera mitad de la noche) como en la fase de titulación (segunda mitad de la noche). Por ello, se ha relegado para los casos en los que se requiere un diagnóstico y una titulación urgentes, dada la gravedad del cuadro clínico, o para aquellos otros en los que la probabilidad de tener una apnea del sueño grave es alta.

d) Titulación con una auto-CPAP. La eficacia de este procedimiento es similar a la que ofrece la polisomnografía. La auto-CPAP

ajusta constantemente el nivel de presión durante toda la noche (presión no fija), de acuerdo con el análisis que el aparato hace, en todo momento, del ronquido y de la morfología de la onda de flujo inspiratorio. Estos dispositivos pueden utilizarse en el domicilio del enfermo y emplearse con los siguientes objetivos:

d1) Titulación de la presión con una auto-CPAP fija. Cuando se utiliza este método, el nivel óptimo de presión es el que resulta de analizar visualmente la gráfica y escoger así la presión mínima efectiva que cubre el 90% de toda la gráfica (presión visual al percentil 90). No debe elegirse el valor que proporciona la máquina directa y automáticamente. El tiempo que ha de funcionar la auto-CPAP, para considerar válido un estudio con este propósito, es como mínimo de 5 horas y las fugas existentes deben ser inferiores a 0,4 L/segundo (o a 24 L/min).

d2) Tratamiento directo de la apnea del sueño sin necesidad de titular con una auto-CPAP. Este procedimiento es más caro, pero es mucho más fisiológico. La presión varía a lo largo de la noche según las necesidades que el enfermo tenga en cada momento. Este sistema puede emplearse en individuos que refieren problemas, por las altas presiones, con una CPAP fija o incluso en los sujetos en los que las diferencias en el IAH entre las fases REM y no REM son importantes (apnea del sueño sólo de fase REM).

e) Titulación mediante una ecuación empírica. Existen ecuaciones matemáticas que combinan diferentes variables del enfermo, como el IAH, el IMC, el perímetro del cuello o la saturación de oxígeno, y estiman de esa manera la presión de la CPAP que es necesaria para tratar a un sujeto determinado. Los niveles de presión así obtenidos son orientativos y pueden emplearse siempre que el paciente vaya bien y la evolución clínica sea la adecuada. No obstante, en caso contrario, debe realizarse una titulación con un método más fiable. Es habitual que las presiones que se calculan con una ecuación superen los 9 cm H₂O. Para las que resultan por debajo de los 5 cm H₂O existe una cierta discordancia con el sistema de titulación estándar, por lo que entonces conviene efectuar una titulación más objetiva. La ecuación que se emplea normalmente es la que se reseña a continuación:

$$\text{Presión} = (0,16 \times \text{IMC}) + (0,13 \times \text{perímetro del cuello}) + (0,04 \times \text{IAH}) - 5,12.$$

La fiabilidad de los diferentes procedimientos utilizados para titular la presión de una CPAP ha sido motivo de varios trabajos. Los métodos

que se basan en una auto-CPAP (autotitulación domiciliaria) o en una ecuación matemática predictiva se han propuesto como posibles alternativas a la polisomnografía convencional, ya que se asocian con un importante ahorro económico y con un gran alivio en las listas de espera.

La evaluación y el seguimiento de los beneficios que la CPAP logra en un enfermo determinado también es un asunto importante. La CPAP no es un tratamiento etiológico ni curativo. De hecho, si se abandona, las apneas y las hipopneas reaparecen al cabo de unos días con la misma intensidad inicial. De ahí la importancia de emplear la CPAP todas las noches y durante el mayor número de horas posible. Se considera que una CPAP se utiliza adecuadamente si se aplica, al menos, cuatro o más horas cada noche. Posiblemente, a pesar de que es un tratamiento crónico, que a veces resulta incómodo, el cumplimiento por parte de los enfermos suele ser aceptable. Más de un 70% de ellos usa el equipo no menos de 4 horas cada noche. Los pacientes más sintomáticos y en los que la indicación de la CPAP es más clara son, como norma, los más cumplidores.

Para garantizar el correcto uso de la CPAP deben pautarse un régimen de revisiones clínicas periódicas sucesivas. La primera de estas revisiones debe hacerse al mes de instaurado el tratamiento. Luego cada tres meses en el primer año, cada seis meses en el segundo año y finalmente una vez al año. En el seguimiento del enfermo es esencial el establecimiento de una buena coordinación con los médicos de atención primaria, que deben ser copartícipes del cumplimiento terapéutico -incluido el de las medidas higiénico-dietéticas-, y vigilar la aparición de nuevos síntomas, de posibles efectos secundarios o de complicaciones concomitantes.

Los efectos secundarios que se han descrito determinan, en parte, el grado de cumplimiento que se consigue. Al respecto debe distinguirse entre rechazo e intolerancia a la CPAP. El rechazo es la no aceptación de una CPAP tras intentar usarla durante un período de tiempo inferior a las cuatro semanas. La intolerancia se refiere a los individuos que durante más de cuatro semanas han intentado adaptarse a ella, pero que por diversas razones no lo han logrado. En este último caso es aconsejable buscar alternativas terapéuticas y suspender definitivamente la CPAP una vez que se ha intentado todo.

La presión positiva continua en la vía aérea a dos niveles de presión (BIPAP) es a veces una posibilidad de tratamiento en los enfermos

en los que existe, además de una apnea del sueño, una enfermedad respiratoria hipercápnica. También en los que precisan una presión alta en la CPAP para que el tratamiento sea efectivo. En este último caso, la BIPAP se tolera a veces bastante mejor que la CPAP. En los pacientes que padecen una insuficiencia respiratoria, la CPAP y la BIPAP deben suplementarse con oxígeno durante toda la noche.

c) Otros tratamientos posibles

La CPAP se ha convertido en el tratamiento de elección de la apnea del sueño. No sólo mejora los síntomas y signos de la enfermedad, sino que también reduce el riesgo de accidentes de tráfico, domésticos y laborales, disminuye la hiperactividad simpática y aminora la morbilidad cardiovascular, en especial la debida a la hipertensión arterial. Se ha demostrado, incluso, que la CPAP desciende la mortalidad en los sujetos que padecen una enfermedad grave. No obstante, a pesar de la contundencia de estos hallazgos, muchos pacientes tienen efectos secundarios o refieren molestias de diverso tipo como consecuencia del empleo de una CPAP. Por tal motivo, algunos enfermos solicitan y buscan posibles tratamientos alternativos.

No cabe duda de que la pérdida de peso contribuye a mejorar el patrón respiratorio y la calidad del sueño, por lo que debe recomendarse en todos los casos. También deben aconsejarse las oportunas medidas posturales cuando la apnea del sueño es de naturaleza posicional. En las personas que sufren una obesidad mórbida o extrema, que sufren alguna comorbilidad asociada o un síndrome de obesidad-hipoventilación, puede indicarse una intervención quirúrgica bariátrica, como tratamiento adyuvante de la CPAP, o un dispositivo tipo BIPAP.

El entrenamiento de la musculatura de la lengua, aunque mejora los ronquidos, no es eficaz en el tratamiento del SAHS. Hoy por hoy, tampoco puede recomendarse la estimulación eléctrica de los músculos dilatadores de la faringe para evitar las apneas y las hipopneas, al no haberse completado aún las fases clínicas de los ensayos correspondientes. Sin embargo, sí conviene señalar que nuestro grupo ha trabajado en esta línea en los últimos años, en sintonía con ingenieros y biólogos, al objeto de diseñar un dispositivo externo bimodal, del que ya se cuenta con tres generaciones sucesivas de prototipos, la última muy eficaz, segura, sencilla de usar y probablemente de muy bajo coste cuando se comercialice. Este dispositivo (que tiene, más o menos, el tamaño de una pequeña caja de cerillas) es capaz, por un lado, de detectar la apnea

en su inicio (“sensor de flujo”), mientras el sujeto duerme (sin despertarlo), y por otro lado, también puede “descargar”, de manera instantánea e imperceptible para el individuo, un miniestímulo eléctrico capaz de contraer y, por tanto, dilatar, a través de la piel y de los tejidos subcutáneos, los músculos faríngeos, haciendo que la apnea o hipopnea revierta y desaparezca. Este prototipo se encuentra ya en fases avanzadas para su validación clínica preceptiva.

Los dispositivos de avance mandibular son una alternativa terapéutica cuando la CPAP fracasa (figura 10 y 11).



Figura 10. Maqueta de un dispositivo de avance mandibular



Figura 11. Ejemplo de un dispositivo de avance mandibular real.

Se introducen en la boca y desplazan la mandíbula, de forma fija o progresiva, en sentido anterior e inferior. Con esta maniobra se arrastra la lengua hacia adelante y se aumenta el espacio retrofaríngeo de la vía aérea superior. Antes de su implantación es necesario realizar un estudio del tracto respiratorio alto, mediante una cefalometría, una tomografía computarizada o una resonancia magnética. Una vez colocado, debe efectuarse una poligrafía respiratoria para comprobar su eficacia y su seguridad. En general, las principales indicaciones de estas prótesis son la roncopatía simple, la apnea del sueño leve o muy moderada, la intolerancia absoluta a la CPAP, el fracaso de la cirugía correctora, la claustrofobia como efecto secundario, la mala adaptación a la mascarilla o

el mal cumplimiento terapéutico. Estos dispositivos no deben indicarse en la enfermedad grave, en los trastornos que cursan con hipersomnia intensa, en los sujetos que tienen desaturaciones importantes ni en los individuos con una obesidad mórbida. Tampoco deben recomendarse los dilatadores nasales para reducir el ronquido ni pensando en mejorar la arquitectura del sueño o los trastornos respiratorios nocturnos.

De acuerdo con la experiencia de nuestro grupo, los dispositivos de avance mandibular son una alternativa menos eficaz y segura que la CPAP en el tratamiento de la apnea del sueño. Su indicación, como ya se ha señalado, sólo debe considerarse en los casos leves o muy moderados, pero nunca en la enfermedad grave, cuando la somnolencia diurna es intensa o las desaturaciones nocturnas son importantes. Además, es imprescindible que tras su colocación se realice un registro de sueño para comprobar no sólo su eficacia, sino también y esencialmente que no se agravan los fenómenos respiratorios del sueño, cosa que sucede en algunos casos.

El tratamiento quirúrgico de la apnea del sueño es controvertido, pues sus posibles beneficios sólo se han evaluado, hasta la fecha, a corto plazo. Además, se requiere un alto grado de especialización técnica para poder llevarlo a cabo con éxito. Debe indicarse, sopesándolo mucho, cuando existe una alteración anatómica específica o como segunda línea terapéutica cuando han fallado las medidas generales y la CPAP. En la infancia, por el contrario, la cirugía -en concreto la adenoamigdalectomía- tiene mucha más importancia y es, incluso, el tratamiento que más se utiliza cuando existen causas para ello. En los adultos las intervenciones quirúrgicas que pueden llevarse a cabo son de los tres tipos siguientes:

*** Los procedimientos derivativos, que establecen un cortocircuito en el tramo de la vía aérea que es patológico. Uno de estos procedimientos, la traqueotomía, que fue muy utilizada hace años, actualmente sólo tiene indicaciones excepcionales (enfermedad muy grave en personas obesas mórbidas, pacientes que sufren una hipoxemia intensa o individuos con deformidades faciales que impiden el tratamiento con una CPAP).

*** Los procedimientos reductores, que disminuyen el contenido de la zona patológica. Entre estos procedimientos se encuentran las tres técnicas quirúrgicas que se describen a continuación.

- La cirugía nasal, que es una intervención segura y con escasa morbilidad. Puede efectuarse endoscópicamente o con un sistema de radiofrecuencia y está indicada cuando existen

alteraciones anatómicas nasales (desviación septal, anomalías en los cornetes nasales, poliposis nasal, etc.). Los mejores resultados se obtienen, más en la roncopatía benigna que en la apnea del sueño. Debe considerarse esta posibilidad quirúrgica cuando existe una clara intolerancia a la CPAP.

- La cirugía palatofaríngea, que se basa en la reducción o eliminación de los tejidos blandos de la orofaringe, buscando su ensanchamiento, y que puede llevarse a cabo tanto mediante métodos quirúrgicos convencionales como con sistemas basados en el empleo del láser o de la radiofrecuencia. Los resultados son mejores en la roncopatía benigna que en la apnea del sueño, sobre todo si el trastorno es grave. Los dos criterios de eficacia actualmente reconocidos como tales son la consecución postquirúrgica de un IAH inferior a 20 o a un 50% del previamente existente. No obstante, conviene recordar que las técnicas quirúrgicas, sean las que sean, no deben recomendarse para el tratamiento de la enfermedad salvo en casos muy seleccionados.
- La cirugía lingual, que consiste en una resección en cuña de la base de la lengua para aumentar el espacio retrolingual. Es útil en el SAHS leve o moderado, pero requiere de cirujanos expertos. Es una técnica agresiva y tiene un postoperatorio muy incómodo para el enfermo.

*** Los procedimientos dilatadores, que buscan el ensanchamiento del continente de la vía aérea. Deben reservarse para los sujetos con alteraciones faciales, como una hipoplasia mandibular o una micrognatia congénita.

El tratamiento farmacológico de la apnea del sueño es poco útil en general y no puede aconsejarse en prácticamente ningún caso.. En realidad, hasta la fecha ningún fármaco se ha mostrado tan eficaz como la CPAP. Las sustancias que más se han utilizado son la medroxiprogesterona, que se ha empleado en el síndrome de obesidad-hipoventilación, la acetazolamida, que se usa en el síndrome de las apneas centrales del sueño, los antidepresivos tricíclicos, como la protriptilina, que disminuye la fase REM del sueño y que activa la musculatura faríngea, la melatonina, quizás con dudosa indicación útil en el tratamiento del insomnio, y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Los corticoides intranasales tópicos mejoran la apnea del sueño leve o moderada en los niños en los que coexiste una rinitis o una

obstrucción de la vía aérea superior debida a una hipertrofia adenoamigdalar. En estos casos quizás puede recomendarse su prescripción.

12. Conclusión

La apnea del sueño es una enfermedad que probablemente ha existido siempre, quizás desde el comienzo de la historia del hombre, pero sobre todo desde que la obesidad se ha mostrado como un problema de salud para la población o, al menos en los primeros tiempos, para algunos estratos sociales. Contrasta enormemente este hecho, más aún si se tiene en cuenta la gran prevalencia de la apnea del sueño en la población general, que no haya sido sino hasta hace poco, poco más de treinta años, cuando ha podido identificarse y reconocerse como un trastorno de gran trascendencia y, a veces, también con importantes consecuencias personales, familiares, laborales y sociales para el individuo que la padece.

La patogenia y la fisiopatología de esta enfermedad son complejas, pero gracias a su estudio ha podido avanzarse mucho en el conocimiento de muchos trastornos y alteraciones, incluso de naturaleza no respiratoria, en especial en lo que se refiere a los fenómenos relacionados con el sueño y a la repercusión de estos últimos sobre la vigilia. En este sentido, puede afirmarse que ha surgido todo un nuevo campo de estudio, que implica a otras muchas enfermedades, lo que ha permitido que surja, con propiedad, el término de "Medicina del sueño".

Las manifestaciones clínicas de la apnea del sueño son bastante típicas y, en general, fáciles de identificar. La triada definida por la coexistencia de apneas referidas, ronquidos e hipersomnia diurna es muy característica. Debe insistirse, nuevamente, en que resulta sorprendente que hasta hace poco tiempo síntomas y signos tan llamativos se atribuyesen a otras enfermedades y que no se pensase en la inadecuada o anómala respiración nocturna como causa del padecimiento de estos enfermos.

El método diagnóstico por excelencia es la polisomnografía, aunque la poligrafía respiratoria es una magnífica alternativa por su bajo coste, su simplicidad y sus buenos resultados.

En todos los casos las medidas higiénico-dietéticas son fundamentales. En los casos moderados o graves, de acuerdo con el algoritmo terapéutico aceptado internacionalmente, la aplicación de una presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), debe indicarse como

tratamiento de primera elección, por su eficacia y su rentabilidad. Los beneficios obtenidos deben valorarse según una pauta de seguimiento bien establecida. En algunos casos, bien por su levedad o por el fracaso de la CPAP, cabe pensar en diversas alternativas terapéuticas (artilugios mecánicos, dispositivos de avance mandibular, procedimientos quirúrgicos, fármacos, etc.).

En resumen, la apnea del sueño es una enfermedad de gran trascendencia, tanto por su elevada prevalencia como por su importante morbimortalidad. Por ello, se impone la necesidad de alcanzar un diagnóstico lo más precoz posible, para instaurar así el tratamiento adecuado y correcto para el bien del enfermo, de su familia y de la sociedad.

He dicho.

Bibliografía

- *Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2007;185:62-72.*
- *Álvarez-Sala Walther JL. Apnea obstructiva del sueño. An R Acad Nac Med 2002;119:197-216.*
- *Álvarez-Sala Walther JL, Calle Rubio M, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Martínez Cruz R, Rodríguez Hermosa JL. Apnea obstructiva del sueño. Inf Ter Sis Nac Salud 1999;23:121-131.*
- *Álvarez-Sala JL, Calle M, Rodríguez Hermosa JL, Sánchez-Alarcos JMF, Espinós D. Apnea obstructiva del sueño. Anu Tiempos Med 2000;14:23-40.*
- *Álvarez-Sala Walther JL, García Mochón L, Martínez Hernández D, Olmo Quintana V, Orero González A, Rodríguez de la Pinta ML, Sordo del Castillo L. Evaluación sanitaria y socio-económica del síndrome de apneas e hipopneas del sueño en España. Madrid: International Marketing and Communications SA. 2015;1-56.*
- *Álvarez-Sala Walther JL, González Mangado N. Trastornos respiratorios del sueño. Monogr Neumomadrid 2004;6:9-211.*
- *Álvarez-Sala Walther JL, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Nieto Barbero MA. Nuevas perspectivas en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño. En "Hormonas, sueño y apnea". Montoro Marín P ed. Murcia: Nausicaa. 2004;527-533.*
- *American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999;22:667-689.*
- *American Academy of Sleep Medicine. Manual for scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester: Westbrook Corporate Center. 2007.*
- *Azueta Tenorio I. La apnea del sueño de la obesidad mórbida. Fisiopatología y evolución tras la gastroplastia. Tesis doctoral.. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2016.*
- *Badran M, Ayas N, Laher I. Insights into obstructive sleep apnea research. Sleep Med 2014;15:485-495.*
- *Barbé F, Durán Cantolla J, Sánchez de la Torre M, Martínez Alonso M, Carmona C, Barceló A et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence*

of hypertension and cardiovascular events in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea. *JAMA* 2012;307:2161-2168.

- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV et al. *The American Academy of Sleep Medicine manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0.* Illinois; American Academy of Sleep Medicine. 2018. Disponible en <http://www.aasmnet.org>.
- Caballero Sánchez-Robles P. *Estudio de la vía aérea superior mediante tomografía computarizada y su modificación en el síndrome de apnea del sueño.* Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1992.
- Caballero P, Álvarez-Sala R, Prados C, Álvarez-Sala JL. *La tomografía computarizada de la vía aérea superior en el síndrome de apnea del sueño.* *Med Clin (Barc)* 1995;104:586-590.
- Caballero P, Álvarez-Sala R, García Río F, Prados C, Hernán MA, Villamor J, Álvarez-Sala JL. *CT in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in patients with obstructive sleep apnea syndrome.* *Chest* 1998;113:111-116.
- Caballero P, Álvarez-Sala R, Prados C, García Río F, Villamor J, Álvarez-Sala JL. *The upper airway in healthy subjects and in obstructive sleep apnea syndrome.* *Sleep Breath* 1997;2:76-80.
- Cabello Carro J. *La presión positiva continua en la vía aérea como tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño.* Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1996.
- Calle Rubio, Rodríguez Hermosa JL, Nieto Barbero MA, Álvarez-Sala Walther JL. *Síndrome de apnea obstructiva del sueño y otros trastornos respiratorios del sueño.* En "Tratado de medicina interna". Perezagua Clamagirand C, ed. Barcelona: Editorial Ariel Ciencias Médicas. 2005;1200-1206.
- Casas Rojo JM. *Hipotiroidismo y trastornos respiratorios del sueño.* Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2019 (en redacción).
- Casas Rojo JM, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Álvarez-Sala Walther JL. *Alteraciones de la ventilación alveolar. Síndrome de apnea del sueño.* En "Tratado de medicina interna". Díaz-Rubio M, Espinós D, eds. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 1994;607-614
- Casasola GG, Álvarez-Sala JL, Marques JA, Sánchez-Alarcos JMF, Tashkin DP, Espinós D. *Cigarette smoking behaviour and respiratory alterations during sleep in a healthy population.* *Sleep Breathing* 2002;6:19-24.
- Casasola GG, Danta I, Bascuñana J, Bustos D, Álvarez-Sala R, Álvarez-Sala JL,

Netzer N, Matthys H. Tobacco smoking and nightly respiratory changes in a healthy population. *Sleep Breath* 1996;1:15-23.

- Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R et al. An official American Thoracic Society research statement: impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:e37-54.
- Corral Peñafiel J, Masa Jiménez JF. Síndrome de apneas e hipopneas del sueño: diagnóstico, evolución y tratamiento. En: *Neumología clínica*. 2ª ed. Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, eds. Barcelona: Editorial Elsevier. 2017;760-775.
- Deacon NL, Jen R, Li Y, Malhotra A. Treatment of obstructive sleep apnea. Prospects for personalized combined modality therapy. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:101-108.
- Deleanu OC, Pocora D, Mihălcuță S, Ulmeanu R, Zaharie AM, Mihălțan FD. Influence of smoking on sleep and obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia* 2016;65:28-35.
- De Miguel Díez J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de Down. Tesis doctoral. Universidad Autónoma. Madrid. 2001.
- De Miguel J, Cabello J, Sánchez-Alarcos JMF, Álvarez-Sala R, Espinós D, Álvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breathing* 2002;6:3-10.
- De Miguel Díez J, Villa Asensi JR, Álvarez-Sala JL. Características del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con un síndrome de Down. *Arch Bronconeumol* 2002;38:77-80.
- De Miguel Díez J, Villa Asensi JR, Álvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 2003;26:1006-1009.
- De Miguel J, Villa JR, Álvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in Down syndrome. Polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 2004;27:1023-1024.
- De Sanctis D. Adherencia precoz y tardía al tratamiento con presión positiva continua en pacientes con un síndrome de apneas e hipopneas del sueño. Factores predictivos. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2013.
- Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep apnea and

cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation* 2017;136:1840-1850.

- Durán Cantolla J, Martínez García MA, Marín JM, Ferrer M, Corral J, Masa JM et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas. hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-156.
- Durán Cantolla, Montserrat Canal JM. Síndrome de apneas e hipopneas del sueño: concepto, epidemiología, fisiopatología y clínica. En: *Neumología clínica*. 2ª ed. Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, eds. Barcelona: Editorial Elsevier. 2017;747-759.
- Durán Cantolla J, Puertas Cuesta FJ, Pin Arboledas G, Santa María Cano J y el grupo español del sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41:1-110.
- Ecija Navarro R. Influencia de la clase esquelética y el biotipo facial sobre el tratamiento con dispositivos de avance mandibular en pacientes con un síndrome de apneas e hipopneas del sueño. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2011.
- Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014;63:3-8.
- Jiménez-Alfaro Larrazábal C. Alteraciones respiratorias nocturnas en la acromegalia activa. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1995.
- García de Casasola Sánchez G. Alteraciones ventilatorias del sueño y efectos de la hipoxia nocturna sobre la eritropoyetina sérica. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1993.
- García-Casasola G, Álvarez-Sala JL, Álvarez-Sala R, Espinós D. Tabaco, apnea del sueño e hipoxia nocturna. *Inflamación* 1994;5:71-74.
- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:200-206.
- Haentjens P, van Meerhaeghe A, Mascariello A, de Weerd, Poppe C, Dupont A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:757-765.
- Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology* 2016;87:1407-1416.
- Hidalgo Carvajal R. Evaluación de la oximetría nocturna en el control de la

eficacia de la ventilación mecánica no invasiva domiciliar asociada con la evaluación clínica y gasométrica de una población heterogénea de pacientes. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2016.

- Jonas DE, Arnick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, Lux L, Harris RP. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017;317:415-433.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-747.
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J* 2017;50:1534-1542.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479-504.
- Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012;126:1495-1510.
- Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, Friedman N, Galion A, Garetz S et al. American Academy of Sleep Medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. *J Clin Sleep Med* 2017;13:1199-1203.
- Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 2016;18:153-158.
- Lloberes P, Durán Cantolla J, Martínez García MA, Marín JM, Ferrere A, Corral J et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-156.
- Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP. *Respirology* 2017;22:1500-1507.
- Marín JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-2176.
- Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.

- *Marín Oto N, Marín JM. Apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: overlap o síndrome. Arch Bronconeumol 2018;54:499-500.*
- *Marshall NS, May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. Semin Respir Crit Care Med 2014;35:531-544.*
- *Martín Escudero P. La oximetría en registro continuo en el esfuerzo máximo en distintas especialidades deportivas. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1997.*
- *Martínez García MA, Campos Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relación entre apnea del sueño y cáncer. Arch Bronconeumol 2015;51:456-461.*
- *Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. A large multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1218-1224.*
- *Maté del Tío M, Álvarez-Sala Walther R, Caballero Sánchez-Robles P, Álvarez-Sala Walther JL, López Martínez A, Villamor León J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Rev Med Fam Comun (Medifam) 2000;10:215-222.*
- *McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. Eur Respir Rev 2013;22:365-375.*
- *Mokhlesi B1, Cifu AS1. Diagnostic testing for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2017;318:2035-2036.*
- *Montserrat Canal JM, Leuza Labeaga E. CPAP y otros sistemas de tratamiento en el SAHS. E: Manuel Separ de procedimientos. Barcelona: Editorial Respira. 2014;30(I y II):11-147.*
- *Morente Vélez FE, Ordax Carbajo E. Trastornos respiratorios del sueño. En: Manuel Separ de procedimientos. Barcelona: Editorial Respira. 2010;20:7-100.*
- *Nieto Barbero MA. El síndrome de apneas e hipopneas del sueño en la obesidad mórbida con indicación de cirugía bariátrica. Prevalencia y características clínicas. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2009.*
- *Nieto Barbero MA, Álvarez-Sala Walther JL. Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño y enfermedad cardiovascular. Cardiol Pract 2005;14:10-21.*
- *Nieto Barbero MA, Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Álvarez-Sala Walther. Las hormonas, el sueño y la respiración. Monogr Neumomadrid 2004;6:73-86.*

- Nigam G, Pathak C, Riaz M. Effectiveness of oral pressure therapy in obstructive sleep apnea: a systematic analysis. *Sleep Breath* 2016;20:663-671.
- Ocón Alonso E. La vía aérea superior valorada mediante tomografía computarizada en mujeres y hombres y su modificación en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Uni-versidad Complutense. Madrid. 1997.
- Ojeda Castillejo E. Incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes diagnosticados de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Factores de riesgo e impacto del tratamiento. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 2015.
- Parsons C, Allen S, Parish J, Mookadam F, Mookadam M. The efficacy of continuous positive airway pressure therapy in reducing cardiovascular events in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Future Cardiol* 2017;13:397-412.
- Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967-970.
- Ramírez Molina VR, Gómez de Terreros FJ, Barca Durán J, Masa JF. Non-invasive positive airway pressure in obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *J COPD* 2017;14:418-428.
- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzi M, Bloch KE, Brack T et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* 2017;49:123-129.
- Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E et al. European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-1028.
- Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walther JL. Apnea obstructiva del sueño. *Medicine* 2006;9:4376-4384.
- Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Nieto Barbero MA, Álvarez-Sala Walther JL. Apnea obstructiva del sueño. En "Neumología. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna". Álvarez-Sala Walther JL, Asensio Fierro F, eds. [Http://www.saludaliamedica.com/Med/protocolos\semi/ semi.htm](http://www.saludaliamedica.com/Med/protocolos\semi/ semi.htm). 2001.
- Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Nieto Barbero MA, De Miguel Díez J, Álvarez-Sala Walther JL. Apnea obstructiva del sueño. En "Plan de formación médica continuada en neumología". Morera Prat J, Álvarez-Sala Walther JL, Garrote Cuevas G, Quintano Jiménez JA, eds. Barcelona: Temis Pharma SL. 2001;4:179-187.

- Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Ramar K, Aurora RN et al. *Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine position statement.* *J Clin Sleep Med* 2017;13:1205-1207.
- Rotenberg BW, Vicini C, Pang EB, Pang KP. *Reconsidering first-line treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature.* *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:23-24.
- Sánchez-Alarcos JMF, Álvarez-Sala JL, Jiménez-Alfaro C, Cabello J, Casas JM, Bascañana J, Azuela I, García-Casasola G, Espinós D. *El diagnóstico del síndrome de apnea del sueño mediante un equipo portátil. Nuestra experiencia con cien casos.* *An Med Intern (Madrid)* 1996;13:55-58.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review.* *Sleep Med Rev* 2017;34:70-81.
- Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. *Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review.* *Sleep Med Rev* 2017;32:58-68.
- Sorensen JR, Winther KH, Bonnema SJ, Godballe C, Hegedüs L. *Respiratory manifestations of hypothyroidism: a systematic review.* *Thyroid* 2016;26:1519-1527.
- Sun Y, Huang ZY, Sun QR, Qiu LP, Zhou TT, Zhou GH. *CPAP therapy reduces blood pressure for patients with obstructive sleep apnoea: an update meta-analysis of randomized clinical trials.* *Acta Cardiol* 2016;71:275-280.
- Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J and the cooperative group Burgos-Santander. *The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents.* *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
- Tong S, Gower J, Morgan A, Gadbois K, Wisbach G. *Noninvasive positive pressure ventilation in the immediate post-bariatric surgery care of patients with obstructive sleep apnea: a systematic review.* *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1227-1233.
- Venekamp RP, Chandrasekharan D, Abel F, Blackshaw H, Kreis IA, Evans HER, Schilder AGM. *Research into childhood obstructive sleep-disordered breathing: a systematic review.* *Chest* 2017;152:51-57.
- Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. *Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality, the Busseton health study.* *Sleep* 2008;31:1079-1085.

- Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, Stubbs R, Hla KM, *Sleep-disordered-breathing and mortality: eighteen-year follow-up of Wisconsin sleep cohort. Sleep* 2008;31:1071-1078.
- Zhang M, Zhang W, Tan J, Zhao M, Zhang Q, Lei P. *Role of hypothyroidism in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Curr Med Res Opin* 2016;32:1059-1064.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL EXCELENTÍSIMO SEÑOR DOCTOR
DON JUAN JOSÉ ARAGÓN REYES
Académico de Número de la Sección de Medicina

Excmo. Señor Presidente

Excmas. Sras. y Srs. Académicos,

Sras. y Sres.

La Real Academia de Doctores de España recibe hoy al Profesor Doctor Don José Luis Álvarez-Sala Walther como Académico Numerario, con la medalla número 14 de la Sección de Medicina, y su Junta de Gobierno me ha concedido el honor de delegar en mi persona para contestar a su discurso de toma de posesión.

La presentación del Dr. Álvarez-Sala como nuevo académico, refiriendo su trayectoria científica y profesional y comentando en repuesta su discurso de ingreso, constituye una tarea de profunda satisfacción para mí. Por un lado, porque como miembro de esta Corporación, no puedo más que felicitarle por tener ya entre nosotros a alguien, que como el recipiendario, cuenta con aportaciones que, sin merma de objetividad por mi parte, gozan de gran trascendencia para el avance del conocimiento en su campo, el de la Medicina Clínica y, dentro de éste, el de la Neumología, el estudio de las enfermedades del aparato respiratorio. La excelencia de sus contribuciones y la relevancia y magnitud de sus méritos -que mencionaré más adelante-, se conforman plenamente con lo que, en mi opinión, debe constituir el fundamento imprescindible para la elección de un nuevo académico, pues nuestra Academia no es más, al fin y al cabo, que lo que son sus miembros.

Por otro lado, y cumplida esta condición esencial, su recepción como nuevo académico me resulta sumamente agradable: nos une, como él ha mencionado, una entrañable amistad que arranca desde los tiempos en que iniciamos la carrera de Medicina. La inmediatez alfabética de nuestros apellidos nos hizo compañeros de pupitre; pero además, el sentido ante el estudio, el arte y la cultura en general, amén de las ideas sobre el ser y el deber ser de la Universidad eran comunes; esto, unido a su bonhomía innata, nos convirtió pronto en amigos perdurables, al

margen de la derivación profesional de cada uno. No puedo olvidar, querido José Luis, nuestros afanes estudiantiles de lucha intensa en nuestra *Alma mater* de la Universidad Complutense (¡de la que tú luego llegaste a ser Decano!), enfrentándonos con nuestras mejores armas a aquel duro y completamente revolucionario plan de estudios de Medicina, que se inició con nosotros en el curso 1967-68. Merece la pena recordarlo en este entorno con preponderancia de docentes, pues aunque breve, aquel plan representó un hito histórico, quizás poco conocido, en la enseñanza universitaria de nuestro país. Los cursos eran semestrales, algo entonces nuevo, las asignaturas no se cursaban simultáneamente, sino de forma sucesiva, con dedicación completa a una sola distribuidos los alumnos en grupos, docencia teórica y práctica coordinadas casi diariamente y exámenes a veces semanales, además del general al final del periodo de la asignatura; para empezar inmediatamente después con la disciplina siguiente. Los cursos eran todos selectivos (12 en total), sin posibilidad pues de pasar al curso siguiente con asignaturas pendientes. Este plan fue una apuesta decidida por mejorar la formación médica y reducir la masificación extrema de la universidad de entonces, y se introdujo a modo de ensayo piloto en nuestra Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. El efecto fue drástico: de unos 800 alumnos que iniciamos la carrera, sólo 19 nos licenciarnos tras los seis años académicos preceptivos sin repetir curso. Sin embargo, la exigencia marcada de esfuerzo de este sistema para alumnos y profesores -y ciertamente también de medios docentes-, no concitó el entusiasmo necesario para su continuidad, lo que unido a la turbulencia política en la universidad de entonces (nos hizo perder un año por cierre de la Facultad, en el que sólo permitieron examinarse a los alumnos con asignaturas pendientes), acabó frustrando esta experiencia pionera que apenas superó nuestra promoción. No obstante, supuso el inicio de una parte substancial de la actual estructura de los estudios universitarios en nuestro país, como la instauración de cursos semestrales, la necesidad del aprendizaje secuencial y de la coordinación adecuada entre los distintos elementos docentes o la limitación del número de alumnos, aspectos que paulatinamente se fueron extendiendo a la generalidad de nuestras universidades.

El Dr. Álvarez-Sala es un clínico con arraigada inclinación al ejercicio de la medicina hospitalaria, y cuyo notable sentido del esfuerzo le ha llevado a satisfacer a la vez una profunda vocación docente e investigadora desde el inicio de su práctica médica, hace más de 40 años, junto con el desarrollo de una intensa actividad académica. Se trata de un

hombre de humildad natural, trato exquisito y convicciones profundas, dotado de una mente poderosa y una voluntad férrea que le hace desplegar con facilidad una inusitada capacidad de trabajo. Una persona relacionada con ambos, me comentó no hace mucho, literalmente, que “José Luis es un traperero del tiempo, no hay rato que no deje de aprovechar y cualquiera es bueno para ello”. Pero su personalidad y, especialmente su amor hacia la medicina, no se entienden bien sin su entorno familiar. Hijo de español y alemana -desaparecida muy prematuramente-, su padre, D. José Luis Álvarez-Sala Moris, fisiólogo eminente y figura reconocida de la neumología española, sembró un pronunciado talante de responsabilidad, excelencia en el trabajo y fuerte sentido familiar en sus siete hijos, todos descolantes en sus actividades profesionales y varios de ellos también médicos. El Dr. Álvarez-Sala Walther está casado con Arancha Turiel y tiene cuatro hijos, que ya ha nombrado, con intenso sentido universitario y bien trabada cohesión familiar, además de una muy reciente nieta.

Reseña de su trayectoria curricular

El Dr. Álvarez-Sala cursó los estudios de la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid, que finalizó 1974 con Sobresaliente y Premio Extraordinario. Obtuvo el número 1 en las oposiciones a Médico Interno Rotatorio del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, al igual que en la oposición nacional a Médico Residente de ese hospital, donde ha realizado desde entonces su actividad asistencial. Superó el examen médico de la *Educational Comission for Foreign Medical Graduates* de los Estados Unidos y es médico especialista en Neumología, en Medicina Interna y en Hematología. En 1980, defendió su Tesis Doctoral sobre el valor del 2,3-difosfoglicerato en diversas situaciones clínicas como modulador del transporte de oxígeno en los eritrocitos, por la que obtuvo también Premio Extraordinario. En su actividad hospitalaria ha sido Médico Adjunto, Jefe de Sección y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos de Madrid desde hace 30 años, y es el Jefe del Servicio de Neumología, del que fue su creador. Ha alcanzado el nivel IV sobre un máximo de IV de la carrera profesional de la Comunidad de Madrid.

Además de su labor asistencial, el nuevo académico ha desarrollado paralelamente una dilatada actividad docente impartiendo las enseñanzas de Patología y Clínica Médicas, Neumología y Patología General y Propedéutica Clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid durante los últimos 40 años, para lo que ha recorrido toda la escala del profesorado: Profesor Ayudante de

Clases Prácticas, Profesor Adjunto -luego denominado Profesor Titular- y, finalmente, Catedrático de Medicina desde hace 21 años. Cuenta, asimismo, con una amplia actividad docente en el postgrado, habiendo dirigido cerca de un centenar de cursos de doctorado y programas bianuales de neumología, actuando como profesor en numerosos cursos de especialización. Tiene reconocidos 8 quinquenios de actividad docente.

El beneficiario ha llevado a cabo también una intensa labor de gestión docente y profesional. Ha sido Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense durante los últimos 8 años, Presidente de la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Medicina de España, de la que fue anteriormente Secretario General, y ha ocupado numerosos cargos en este ámbito, como Director del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Vicedecano, Presidente de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Presidente de la Comisión Nacional de Neumología, Presidente de la Sociedad Madrid-Castilla de Medicina Interna o Secretario General de la Sociedad Española de Medicina Interna entre otros cargos, así como miembro del Patronato de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos, vocal del Consejo Rector del Instituto de Investigación Sanitaria de este hospital y de el del Hospital Universitario 12 de Octubre, entre otros patronatos y comités de evaluación y asesoría en el entorno médico y universitario.

El Dr. Álvarez-Sala ha desplegado, además, una extensa labor investigadora, dirigida fundamentalmente al estudio de la regulación del transporte sanguíneo de oxígeno, los trastornos respiratorios del sueño, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la hipertensión pulmonar. A este efecto, realizó una estancia investigadora en la *Pneumologie Abteilung* del Robert Koch Klinikum de la Universidad de Friburgo y es *Teaching Professor* de la *European School of Respiratory Medicine* desde 1996. Ha sido investigador principal o coinvestigador en 38 proyectos de investigación competitivos oficiales y en 98 ensayos clínicos, financiados por el Ministerio de Educación, Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo, Comunidad de Madrid, Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, entre otras entidades, habiendo dirigido 27 tesis doctorales y 10 tesinas de licenciatura. Esta labor ha dado lugar a la publicación de 665 artículos en revistas científicas y capítulos de libros internacionales y nacionales, de las cuales 246 lo son en revistas indexadas en los *Journal Citation Reports*, figurando como autor líder en más de la mitad de ellas; ha dirigido la publicación de 64 libros o monografías y es autor de más de 300 comunicaciones a congresos de la

misma índole, habiendo actuado como organizador, moderador o ponente en varios centenares de congresos, reuniones científicas y mesas redondas, e invitado a pronunciar en torno a 200 conferencias. Es miembro de una larga serie de sociedades y comités científicos diversos, así como de consejos consultivos de organismos científicos, editoriales, libros y revistas biomédicas como *American Respiratory and Critical Care Medicine*, *Sleep and Breathing*, *Medical Economics*, *Revista Clínica Española*, *Archivos de Bronconeumología*, *Journal of COPD* o *Anales de Medicina Interna*, entre otras; habiendo actuado como presidente de comisiones, miembro o experto de diversas agencias evaluadoras y de financiación de la actividad investigadora, como ANEP, ANECA, FIS y otras. Le han sido reconocidos 6 sexenios de actividad investigadora. Una trayectoria científica, pues, de calidad en el orden de la excelencia y extraordinaria extensión. El Dr. Álvarez-Sala ha llevado también sus contribuciones desde el área de la medicina al de las humanidades -algo no infrecuente en el ámbito médico-, a través de sus libros "Epónimos en aparato respiratorio", "Respira arte" e "Historia de la neumología y la cirugía torácica".

Por otro lado, el nuevo académico ha sido galardonado con abundantes premios y distinciones, habiendo obtenido más de 50 premios, becas y ayudas, concedidos por una variedad de instituciones públicas, privadas e internacionales, entre los que, junto a los ya mencionados, cabe destacar el Premio de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica en siete ocasiones, Premio "*Research Fellowship Charles W. Serby COPD*" de la *American Respiratory Care Foundation*, Premio "Neumólogo del año" en 2001, Premio "Médico del año" en 2002, Premio "Fundación Tejerina" en reconocimiento a su trayectoria profesional en 2010, la Cruz de Honor de oro de Sanidad de la Comunidad de Madrid en 2014 o las muy recientes Medalla de Oro de la Universidad Complutense de Madrid y Placa de Honor de la Conferencia Nacional de Decanos de Medicina de España. Es Socio de Honor de una variedad de sociedades médicas, como la Sociedad Asturiana de Medicina Interna, la Asturiana de Patología del Aparato Respiratorio o la *Sociedade Portuguesa de Pneumologia*, además de ser Socio de Honor e insignia de oro de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Sociedad Extremeña de Aparato Respiratorio y la Sociedad Gallega de Patología Respiratoria. Finalmente, el Dr. Álvarez-Sala es académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina, de la Real Academia de Medicina de Asturias y León y Académico de número de la Academia Médico-Quirúrgica Española.

Reflexiones a propósito de su discurso de ingreso

El nuevo académico ha discurrido en forma detenida y sistemática sobre una importante entidad de la patología respiratoria, cual es el síndrome de la apnea del sueño, en el que -como él ha indicado en forma mucho más precisa-, se presentan episodios repetidos de limitación completa (apnea), o parcial (hipopnea), del paso del aire durante el sueño a consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior, que conduce a su colapso, pudiendo acompañarse de un descenso en la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, esto es, hipoxemia, y por ende, de una disminución de la saturación por oxígeno de la hemoglobina, la proteína que lo transporta en los glóbulos rojos sanguíneos, con la consiguiente disfunción sistémica. Esta enfermedad puede asociarse a somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, endocrino-metabólicos o cardíacos, entre otros¹, y presenta una alta prevalencia, como el recipiendario ha pormenorizado, alcanzando de hecho proporciones epidémicas; en los Estados Unidos, por ejemplo, se ha estimado que el número de personas afectadas supera los 70 millones y se observa, con criterios poligráficos, en alrededor de un 15 a 20 de los hombres y un 5 a 10 % de las mujeres, con prevalencia particularmente elevada en la infancia. Supone, además, una importante carga sanitaria y social, puesto que puede conllevar efectos adversos, que oscilan desde la pérdida de productividad a un aumento en el riesgo de enfermedades cardiopulmonares y de muerte relacionada con ellas². La apnea obstructiva del sueño se enmarca pues en el campo general de los trastorno respiratorios del sueño³.

La descripción pormenorizada de este síndrome, el concepto del mismo, sus factores etiológicos, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, así como la interesante observación de su condición de connatural a trastornos propios de nuestra naturaleza y por ello no reconocido como entidad patológica individualizada hasta épocas

relativamente recientes, han sido expuestos en completa extensión y profundidad por el Dr. Álvarez-Sala en su brillante discurso, por lo que mis

¹ *García Castillo S et al. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. An Pediatr (Barc). 2018;88:266-272.*

² *Memsoudis S et al. A rude awakening. The perioperative sleep apnea epidemic. N Engl J Med. 2013;368:2352-2353.*

³ *Álvarez-Sala Walther JL y González Mangaño N. Trastornos respiratorio del sueño. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica, volumen VI. NEUMOMADRID. Madrid, 2004.*

reflexiones a este respecto se dirigirán básicamente al fenómeno en el cual este cuadro clínico se presenta: el sueño, con algún detalle sobre la actividad respiratoria normal y patológica durante el mismo.

La razón de ser del sueño, sus alteraciones o el significado de los sueños ha ocupado el pensamiento desde la antigüedad. El sueño aparece con frecuencia en la Biblia, a veces como medio por el que Dios hace llegar su palabra. Así el del pacto con Abraham⁴, el sueño de Jacob contemplando la escalera celeste⁵, o los de José⁶, Samuel⁷, o José esposo de María⁸, otras veces como imagen de la muerte en Daniel⁹ o Juan¹⁰, entre otros pasajes. Aristóteles (384-322 aC) ya escribió tres tratados acerca de la naturaleza compleja del sueño frente al estado de vigilia, las acciones desencadenantes de los sueños y sus propiedades adivinatorias (en *De somno et vigilia*, *De insomniis* y *De divinatione per somnum*); y suya es la célebre frase de que "la esperanza es el sueño del hombre despierto". Nuestro propio Cervantes en el capítulo LXVIII de la segunda parte del Quijote refiere a este respecto cómo ante las promesas de mercedes de Don Quijote, Sancho le pidió que mejor le dejara dormir, diciéndole con elegancia -para asombro del caballero-: "No entiendo eso -replicó Sancho- solo entiendo que en tanto que duermo, ni tengo temor, ni esperanza, ni trabajo, ni gloria y bien haya el que inventó el sueño, capa que cubre todos los humanos pensamientos, manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templará el ardor, y, finalmente moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto; solo una cosa de mala tiene el sueño, según he oído decir, y es que se parece a la muerte pues de un dormido a un muerto hay muy poca diferencia"¹¹. Un proverbio latino relaciona el sueño eficaz con la convicción de la ausencia de enfermedad: "duerme bien quien piensa que no duerme enfermo"¹².

⁴ Génesis 15,12-16.

⁵ Génesis 28,12.

⁶ Génesis 37,6-9.

⁷ 1Samuel 3,3-14.

⁸ Mateo 1,20,21;2,13

⁹ Daniel 12,2.

¹⁰ Juan 5,25.

¹¹ De Cervantes Saavedra M. Segunda Parte del Ingenioso Cavallero Don Quixote de la Mancha. Capítulo LXVIII, p. 1102. Transcripción de la Editio Princeps impresa por Juan de la Cuesta en 1615. Afrodísio Aguado. Valencia, 1956.

¹² Turino GM, Goldring RM. Sleeping and breathing. *N Engl J Med.* 1978;299:1009-1010.

El sueño ocupa en torno a un tercio de nuestra vida. Observación que a algunos ha llevado a pensar en este fenómeno como algo adverso, que reduce nuestra productividad. En este sentido es popularmente conocida la consideración del sueño por Thomas Edison como algo absurdo, un mal hábito, del que llegó a pensar que el hombre dejaría de practicarlo¹³. Nada más lejos de la realidad, pues el sueño cumple importantes funciones fisiológicas, como la conservación de la energía debida a la inmovilización, la restauración de funciones biológicas diversas, detoxificación por la eliminación de metabolitos indeseables a través del líquido cefalorraquídeo e incluso la consolidación de la memoria respecto a lo aprendido durante la vigilia. La falta regular de sueño por debajo de 6 horas puede conducir a estados de ansiedad, depresión y psicosis. Particular importancia tiene en este sentido el sueño de los pacientes hospitalarios. Un estudio reciente publicado en la prestigiosa revista *JAMA Internal Medicine* ha puesto de manifiesto cómo las interrupciones del sueño en estos enfermos, reduciéndolo en más de 80 minutos de media, debido a ruidos procedentes de otros pacientes, del equipamiento hospitalario o de la actividad del personal sanitario, afecta tanto como a los dos tercios de los pacientes, lo que conduce a alteraciones fisiológicas importantes, por ejemplo en el metabolismo de la glucosa, la regulación de la actividad endocrina o el ritmo circadiano, pudiendo contribuir así a situaciones adversas con riesgo de delirio, aumento de la estancia hospitalaria, mayores complicaciones posoperatorias y mayor mortalidad^{14,15}.

El sueño se acompaña de cambios en la actividad eléctrica cerebral, reflejados en los registros electroencefalográficos, que son característicos de las diversas etapas del mismo. En líneas generales, el sueño comprende dos condiciones distintas, que alternan de forma más o menos cíclica. La primera, y más prolongada, se caracteriza por una reducción ligera de los músculos posturales y por la aparición en el electroencefalograma de grupos de ondas de unos 10 segundos de frecuencia, junto con ondas lentas aisladas de alto voltaje; es el sueño de ondas lentas. Esta condición se reemplaza, en intervalos de 30 a 60 minutos, por periodos en los que el tono de la musculatura postural desaparece y el electroencefalograma muestra una actividad rápida,

¹³ Finkel M. *Want to fall asleep? Read this story.* *Nat Geogr.* 2018;August:40-77.

¹⁴ Wesselius HM et al. *Quality and quantity of sleep and factors associated with sleep disturbance in hospitalized patients.* *JAMA Intern Med.* 2018;178:1201-1208.

¹⁵ Growdon ME et al. *Minimizing sleep disruption for hospitalized patients. A wake-up call.* *JAMA Intern Med.* 2018;178:1208-1209.

apenas diferente de la del estado de vigilia. Estos periodos, de 2 a 20 minutos cada uno, se caracterizan por constituir un sueño más profundo y desincronizado que el anterior y, especialmente, por la presentación de ráfagas de movimientos oculares rápidos -mencionados por el Dr. Álvarez-Sala en su discurso- que le dan nombre a este tipo de sueño: el sueño REM (de "*Rapid eye movement*")¹⁶, también conocido como sueño paradójico, por la similitud mencionada de la actividad eléctrica cerebral con la propia de estar despierto. El sueño REM abunda al final de la noche y es el de mayor actividad onírica. Son estos los sueños que se recuerdan, que aunque no ausentes en el sueño de ondas lentas -o no-REM-, en cambio no se recuerdan¹⁷. A pesar de la diversidad en la actividad eléctrica y muscular que aparece durante el sueño y el que el sueño conlleva una disminución de lo que podría llamarse el trabajo del cerebro, no parece acompañarse de un cambio en el metabolismo cerebral, que no se deprime, al menos de forma generalizada, aunque se ha sugerido que puede haber una redistribución de la actividad metabólica en alguna regiones¹⁸.

En concordancia con la presentación realizada por el nuevo académico, cabe resaltar cómo la actividad respiratoria difiere en los dos tipos de sueño. El sueño de ondas lentas cursa con una regularidad en la velocidad y la profundidad de la respiración, manteniéndose estable esta función a lo largo del mismo. Mientras que en el sueño REM la respiración es rápida e irregular, con movimientos respiratorios erráticos, dándose aquí episodios de hiperventilación sostenida, al igual que cuadros apneicos transitorios, aunque sin presentarse una hipoventilación. La mayor parte de los episodios apneicos obstructivos ocurren durante el sueño ligero no-REM y durante el sueño REM, especialmente cuando el sueño tiene lugar en posición supina. En el sueño REM los episodios apneicos son más profundos, transcurriendo a veces asociados con las ráfagas de movimiento oculares y en consonancia con la mayor atonía de la musculatura de la vía aérea superior en este periodo. Particularmente la que afecta a los músculos genioglosos de la lengua, lo que puede provocar obstrucción de la vía aérea por retrocolapso lingual en la orofaringe induciendo hipoxemia, lo que constituye de hecho el estímulo que origina el despertar. Al ser el umbral de hipoxemia para despertarse más elevado

¹⁶ Mancica G and Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. En *Physiology in Sleep* (Orem J and Barnes CD eds) p. 1-55. Academic Press, New York, 1980.

¹⁷ De Andrés I. El ciclo vigilia-sueño. En *Manual de Neurociencia* (Delgado JM et al. eds) p.803-818. Síntesis. Madrid, 1998.

¹⁸ Greemberg JH. Sleep and the cerebral circulation. En *Physiology in Sleep* (Orem J and Barnes CD, eds) p. 57-95. Academic Press. New York, 1980.

en el sueño REM que en el no-REM, es por lo que cuando se presenta apnea obstructiva, ésta es mayor en ese primer tipo de sueño¹⁹.

Entre los diversos factores de riesgo de la apnea del sueño, detallados con maestría por el beneficiario, la obesidad destaca como uno de los de mayor importancia, sobre la cual cabe una brevísima reflexión. La obesidad se acompaña frecuentemente de un incremento en los tejidos blandos de la faringe, lo que puede llegar a bloquear las vías aéreas durante el sueño, con el consiguiente desarrollo de apnea obstructiva, que de hecho mejora -aunque raramente parece remitir al completo- con los tratamientos conducentes a la pérdida de peso, incluyendo la cirugía bariátrica²⁰. Más discutida es en cambio la relación que este síndrome pueda tener con la resistencia a la acción de la insulina y el síndrome metabólico, en el que coincide esta última condición con la obesidad y la hipertensión arterial como factores preponderantes²¹, considerándose en general a la apnea del sueño más como una manifestación del síndrome metabólico en la personas obesas, que como un factor determinante del mismo²².

Con esta exposición, he pretendido, Sr. Presidente y Sras. y Sres. Académicos, hacer patente las consideraciones sobre la personalidad, la trayectoria y el discurso del Dr. Álvarez-Sala, por las cuales esta Real Academia puede sentirse justamente enaltecida con su elección como académico numerario, y reiterarle mi agradecimiento por honrarme con la tarea de su presentación.

Querido José Luis, recibe mi más calurosa enhorabuena. Te doy la bienvenida en nombre de la Real Academia de Doctores de España y de su Sección de Medicina, deseándote una fructífera y permanente actividad en esta Real Corporación.

He dicho.

¹⁹ Sullivan CE. *Breathing in sleep. En Physiology in Sleep (Orem J and Barnes CD eds) p. 214-272. Academic Press. New York, 1980.*

²⁰ Heymsfield SB, Wadden TA. *Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. N Engl J Med. 2017;376:254-266.*

²¹ *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001;285:2486-2497.*

²² Basta M, Vgontzas AN. *Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. Sleep Med. 2007;8:5-7.*